

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Mononucleose infecciosa e síndromes
mononucleósicas: etiologia, fisiopatologia,
diagnóstico e terapêutica**

Ana Rita Canteiro Ferreira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Mononucleose infecciosa e síndromes
mononucleósicas: etiologia, fisiopatologia,
diagnóstico e terapêutica**

Ana Rita Canteiro Ferreira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da
Silva**

2019

Resumo

A mononucleose infecciosa é uma síndrome clínica caracterizada por febre, faringite e linfadenopatia cervical. É frequentemente observada em adolescentes e jovens adultos e resulta, maioritariamente, da infeção primária pelo vírus Epstein-Barr, um herpesvírus que infeta pelo menos 90% da população mundial.

Transmitido pelo contacto com a saliva de indivíduos infetados, o vírus Epstein-Barr infeta as células epiteliais orofaríngeas e durante um período de incubação, de aproximadamente 6 semanas, a replicação viral adicional resulta em viremia, com infeção das células B no sangue periférico.

O início da doença aguda é marcado por altas cargas virais na cavidade oral e no sangue do doente, desencadeando uma potente resposta imunológica tanto inata, onde se destaca o papel das células NK, como adaptativa, com a produção de anticorpos dirigidos contra antígenos virais e expansão marcada de linfócitos T CD8⁺. Esta resposta, embora fundamental no controlo da infeção, não a elimina e o vírus persiste de forma latente nas células B de memória.

A mononucleose infecciosa é geralmente uma doença benigna e autolimitada, podendo, no entanto, originar diversas complicações severas e potencialmente fatais. A infeção pelo vírus Epstein-Barr tem sido ainda associada ao desenvolvimento de doenças autoimunes e malignidades.

O diagnóstico de mononucleose infecciosa constitui um desafio dada a diversidade de condições que a mimetizam. De facto, embora menos comuns, são vários os agentes infecciosos responsáveis pelo aparecimento de síndromes mononucleósicas, os quais incluem diferentes agentes virais, bacterianos e parasitários. Determinados fármacos, sobretudo anticonvulsivantes, encontram-se também descritos como potenciais indutores de quadros clínicos semelhantes. Assim, um diagnóstico diferencial torna-se crucial para garantir que a terapêutica e medidas de controlo a instituir são adequadas a cada situação clínica.

Um quadro clínico típico num adolescente ou jovem adulto, com um teste para a pesquisa de anticorpos heterófilos positivo, é geralmente suficiente para estabelecer um diagnóstico de mononucleose infecciosa. Porém os anticorpos heterófilos não são específicos e não se desenvolvem em alguns doentes. Deste modo, os testes serológicos específicos para o vírus Epstein-Barr apresentam-se como a melhor opção para confirmação diagnóstica definitiva.

Presentemente, não existe tratamento específico aprovado para a mononucleose infecciosa, nem uma vacina profilática eficaz.

Palavras-chave: Mononucleose infecciosa; Vírus Epstein-Barr; Doença do beijo; Síndromes mononucleósicas

Abstract

Infectious mononucleosis is a syndrome characterized by fever, pharyngitis and cervical lymphadenopathy. It is frequently observed in adolescents and young adults and it is mostly a consequence of the Epstein-Barr virus's primary infection, a herpesvirus that infects at least 90% of the world population.

Transmitted by the saliva of infected individuals, the Epstein-Barr virus infects the oropharyngeal epithelial cells and, during an incubation period of approximately 6 weeks, the additional viral replication results in viremia, with B cell infection in the peripheral blood.

The onset of the acute illness is characterized by a high viral load both in the oral cavity and in the blood, triggering a powerful immunological response both innate, where NK cells play an important role, and adaptative, with the production of antibodies directed against viral antigens and the sharp expansion of T CD8⁺ lymphocytes. This response, although fundamental in controlling the infection, does not eliminate it and the virus remains in latent form in the memory B cells.

Generally, mononucleosis is a benign, self-limiting condition. It can, however, result in many severe and potentially fatal complications. Furthermore, the Epstein-Barr virus infection has been associated with the development of autoimmune diseases and malignancies.

The diagnosis of infectious mononucleosis is challenging, given the variety of illnesses that mimic it. There are several other infectious agents that may be responsible for the appearance of mononucleosis-like syndromes which include viral, bacterial and parasitic agents. Some drugs, mainly anticonvulsant drugs, can potentially produce similar clinical presentations in patients. Thus, a differential diagnosis is crucial as it ensures an adequate treatment and control measure to each situation.

Typically, the combination of a standard clinical presentation with a positive heterophile antibodies test is enough to establish a diagnosis of infectious mononucleosis. Nevertheless, heterophile antibodies are not specific and consequently do not develop in some patients. Thus, the Epstein-Barr virus specific serological tests are a better option for a definite diagnosis. Currently, there isn't any approved specific treatment for infectious mononucleosis nor is there an effective prophylactic vaccine available.

Key-words: Infectious mononucleosis; Epstein-Barr virus; Kissing disease; Mononucleosis-like illnesses.

Agradecimentos

Quero agradecer aos meus pais por toda a força, apoio e palavras de coragem que me deram ao longo de todos estes anos.

Agradeço também a toda a minha restante família e amigos, que sempre me incentivaram a lutar pelos meus objetivos e nunca desistir.

Quero ainda agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva por toda a atenção dedicada ao meu trabalho, disponibilidade e compreensão demonstradas ao longo destes meses.

Por fim, dedico esta minha etapa final ao meu pai, a minha maior inspiração.

Siglas e Abreviaturas

AINEs: Anti-Inflamatórios Não Esteroides

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

BART: *BamHI-A Region Rightward Transcript*

BCR: Recetor Celular das Células B (*B Cell Receptor*)

BHRF1: *BamHI Fragment H Rightward Open Reading Frame 1*

CAEBV: Infecção Crónica Ativa pelo Vírus Epstein-Barr (*Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection*)

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CMV: Citomegalovírus

DGS: Direção Geral de Saúde

DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EA: Antígeno Precoce (*Early Antigen*)

EBERs: Pequenos RNAs Codificados pelo Vírus Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus-encoded small RNAs*)

EBNAs: Antígenos Nucleares do Vírus Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus Nuclear Antigens*)

EBV: Vírus Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus*)

EM: Esclerose Múltipla

EMA: Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

GABHS: *Streptococcus pyogenes* β -hemolíticos do grupo A (*Group A β -hemolytic Streptococcus pyogenes*)

gp: Glicoproteína

HAdVs: Adenovírus Humanos (*Human Adenovirus*)

HHV: Herpesvírus Humano (*Human Herpesvirus*)

HHV-4: Herpesvírus Humano Tipo 4 (*Human Herpesvirus Type 4*)

HHV-5: Herpesvírus Humano Tipo 5 (*Human Herpesvirus Type 5*)

HHV-6: Herpesvírus Humano Tipo 6 (*Human Herpesvirus Type 6*)

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus*)

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (*Human Immunodeficiency Virus Type 1*)

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

HLH: Linfocitose Hemofagocítica (*Hemophagocytic lymphohistiocytosis*)

HSV-1: Herpesvírus Simplex Tipo 1 (*Herpes Simplex Virus Type 1*)

IECAs: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

Ig: Imunoglobulina

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

LMPs: Proteínas Membranares Latentes (*Latent Membrane Proteins*)

MHC: Complexo Major de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)

MI: Mononucleose Infeciosa

NIH: Instituto Nacional de Saúde (*National Institute of Health*)

NK: *Natural Killer*

PTLDs: Doenças Linfoproliferativas Pós-Transplante (*Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders*)

RAM: Reação Adversa Medicamentosa

SAP: *SLAM-associated protein*

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SLAM: Molécula de Sinalização de Ativação de Linfócitos (*Signaling Lymphocytic Activation Molecule*)

SRA: Síndrome Retroviral Aguda

TLRs: Recetores Toll-like (*Toll-like Receptors*)

VCA: Antígeno da Cápside Viral (*Viral Capsid Antigen*)

XLP1: Síndrome Linfoproliferativa ligada ao Cromossoma X Tipo 1 (*X-linked Lymphoproliferative disease Type 1*)

Índice Geral

1. Introdução	13
2. Objetivos	14
3. Materiais e Métodos	15
4. Etiologia	16
4.1. Vírus Epstein-Barr – Mononucleose Infeciosa	16
4.1.1. Estrutura e Genoma	16
4.1.2. Variabilidade	17
4.1.3. O Papel das Glicoproteínas na Entrada do Vírus	18
4.1.4. Infecção Lítica	19
4.1.5. Infecção Latente	21
4.1.6. Potenciais Patologias Relacionadas por Persistência do EBV	23
4.1.6.1. Doenças Malignas	24
4.1.6.2. Doenças Autoimunes	25
4.1.7. Reativação	26
4.2. Síndromes Mononucleósicas.....	27
4.2.1. Agentes Virais	27
4.2.1.1. Citomegalovírus	27
4.2.1.2. Herpesvírus Humano Tipo 6.....	28
4.2.1.3. Herpesvírus Simplex Tipo 1.....	29
4.2.1.4. Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1	30
4.2.1.5. Adenovírus Humanos	31
4.2.2. Agentes Bacterianos	32
4.2.2.1. <i>Streptococcus pyogenes</i> β-Hemolíticos do Grupo A.....	32
4.2.3. Agentes Protozoários.....	33
4.2.3.1. <i>Toxoplasma gondii</i>	33
4.2.4. Reações Adversas Medicamentosas (RAMs).....	34
5. Epidemiologia	36
6. Transmissão.....	37
7. Fisiopatologia	39
7.1. Resposta Imunológica	39
7.1.1. Resposta Inata	40
7.1.2. Resposta Adaptativa.....	40
7.1.2.1. Resposta Humoral	41
7.1.2.2. Resposta Celular	41
7.1.3. Infecção Assintomática vs. Infecção Sintomática	43
8. Manifestações Clínicas.....	45
8.1. Síndrome Clínico Típico – Mononucleose Infeciosa por EBV.....	45
8.2. Manifestações Clínicas das Síndromes Mononucleósicas	47
9. Complicações	49
9.1. Ruptura Esplênica	49
9.2. Complicações Hematológicas	50
9.3. Complicações Respiratórias	50

9.4. Complicações Neurológicas	51
9.5. Infecção Crónica Ativa pelo Vírus Epstein-Barr	51
9.6. Síndrome Linfoproliferativa Ligada ao Cromossoma X Tipo 1	52
9.7. Síndrome Hemofagocítica	52
9.8. Outras Complicações.....	53
10. Diagnóstico	54
10.1. Exame Físico e Anamnese.....	54
10.2. Avaliação Laboratorial.....	55
10.2.1. Testes Não Específicos.....	55
10.2.1.1. Hemograma	55
10.2.1.1. Testes de Função Hepática.....	56
10.2.1.2. Pesquisa de Anticorpos Heterófilos – Monoteste	56
10.2.2. Testes Específicos	58
10.2.2.1. Detecção de Anticorpos Específicos do Vírus Epstein-Barr	58
10.2.2.2. Teste de Avididade das IgG	60
10.3. Diagnóstico Diferencial.....	61
11. Terapêutica	63
11.1. Medidas Farmacológicas	63
11.1.1. Analgésicos	63
11.1.2. Corticosteróides	64
11.1.3. Antibióticos	64
11.1.4. Antivirais.....	64
11.2. Medidas Não Farmacológicas.....	65
11.2.1. Repouso	65
11.2.2. Alimentação	66
11.2.3. Hidratação.....	66
12. Prevenção	67
12.1. Vacinação	67
12.2. Limitar a Exposição ao EBV	68
13. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	69
Bibliografia.....	72

Índice de Figuras:

Figura 1: Manifestações clínicas na Mononucleose Infeciosa.	47
Figura 2: Linfócito atípico presente no esfregaço de sangue de um paciente com mononucleose infecciosa.	56
Figura 3: Algoritmo para o diagnóstico diferencial entre Mononucleose Infeciosa e Síndromes Mononucleósicas	62

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Funções das proteínas líticas do vírus Epstein-Barr envolvidas na replicação do DNA viral.	20
Tabela 2: Funções e padrões de expressão dos genes latentes do vírus Epstein-Barr.	22
Tabela 3: Doenças malignas associadas ao vírus Epstein-Barr e tipos de latência viral associados.	25
Tabela 4: Fármacos com relação estabelecida com síndrome DRESS.	35
Tabela 5: Alterações nos níveis plasmáticos de citocinas durante a mononucleose infecciosa.	43
Tabela 6: Frequência dos sinais e sintomas descritos na Mononucleose Infecciosa.....	46
Tabela 7: Manifestações clínicas das Síndromes Mononucleósicas.	48
Tabela 8: Relação entre a presença de anticorpos específicos para EBV e o estadió da infeção em indivíduos imunocompetentes.....	60

1. Introdução

A tríade clínica de faringite, febre e linfadenopatia cervical foi pela primeira vez descrita por *Pfeiffer*, em 1889, como “febre glandular”.(1,2) No entanto, somente em 1920 foi formalmente definida, por *Sprunt e Evans*, como mononucleose infecciosa (MI), pela observação de células mononucleares atípicas que dominavam o quadro sanguíneo.(3,4)

Apenas em 1968, foi estabelecida a relação causal entre o vírus Epstein-Barr (EBV) e a MI, sendo definido como o seu principal agente etiológico.(5,6)

Mais de 90% da população mundial é seropositiva para o EBV, tratando-se de um vírus altamente prevalente, cuja infecção se mantém de forma latente nos linfócitos B dos indivíduos infectados.(7,8)

A infecção viral inicia-se na cavidade oral, nas células epiteliais orofaríngeas, responsáveis pela replicação e propagação do vírus pela saliva, considerada a fonte mais provável de transmissão. Tal facto, motiva a designação comum da MI como “doença do beijo”.(7,8)

O EBV é responsável por aproximadamente 9 em cada 10 apresentações clínicas sugestivas de MI, sobretudo em adolescentes e jovens adultos.(3) Em contraste, a infecção viral em crianças e pré-adolescentes é geralmente subclínica.(1,9)

Apesar do seu longo período de incubação, o que dificulta a sua deteção precoce, em indivíduos imunocompetentes o prognóstico da MI apresenta-se favorável, com resolução gradual da sintomatologia em poucas semanas, sem sequelas significativas.(7,10)

O diagnóstico de “mononucleose infecciosa” é reservado para a síndrome causada pelo EBV, no entanto, embora menos comumente, vários são os agentes etiológicos capazes de gerar apresentações clínicas semelhantes, devendo estas ser referidas como “síndromes mononucleósicas”.(3)

Ao longo desta revisão bibliográfica, pretende-se explorar aspetos relativos à etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e atuais abordagens terapêuticas da MI, com foco na dinâmica da infecção viral pelo EBV e resposta do hospedeiro, bem como apresentar as diferentes etiologias responsáveis pelo desenvolvimento de síndromes mononucleósicas, cuja existência torna muitas vezes o diagnóstico final um desafio clínico.

2. Objetivos

A presente monografia constitui uma revisão bibliográfica, cujo objetivo geral se centra na atualização e aprofundamento do conhecimento no âmbito da etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica da Mononucleose Infeciosa.

Concomitantemente, pretende-se identificar as principais etiologias das síndromes mononucleósicas e as suas principais características clínicas e epidemiológicas, com vista ao diagnóstico diferencial de um quadro clínico que se apresenta semelhante.

Neste contexto, pretende-se:

- Definir a MI e o respetivo quadro clínico;
- Explorar a dinâmica do EBV e respetivas patologias associadas à infeção viral;
- Compreender a patogénese do EBV e o papel da resposta imunitária do hospedeiro no controlo da MI;
- Definir o conceito de “síndrome mononucleósica”;
- Identificar os principais agentes etiológicos de síndromes mononucleósicas, com foco nas suas características clínicas e epidemiológicas;
- Descrever os principais testes de diagnóstico da MI e as suas principais limitações;
- Identificar os principais marcadores serológicos característicos da MI;
- Conhecer as principais abordagens terapêuticas da MI.

3. Materiais e Métodos

Para a elaboração da presente monografia, a seleção da informação adequada ao tema em estudo – “Mononucleose Infeciosa e síndromes mononucleósicas – etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica” – efetuou-se a partir do motor de busca Google Acadêmico (Google Scholar), bem como através de bases de dados eletrônicas, especificamente, Pubmed, b-on, Elsevier, Science Direct e Up to Date, com intuito de recolher informação de fontes científicas credíveis.

A pesquisa bibliográfica e triagem de informação relevante foi efetuada com recurso a palavras-chave (keywords), tais como: “infectious mononucleosis”, “glandular fever”, “kissing disease”, “Epstein-Barr virus”, “EBV primary infection”, “mononucleosis-like illnesses”, “EBV transmission”, “pathogenesis of infectious mononucleosis”, “clinical manifestations”, “EBV immune responses”, “infectious mononucleosis complications”, “infectious mononucleosis diagnosis”, “mononucleosis-like”, “differential diagnosis”, “Infectious mononucleosis management”.

A seleção dos artigos teve por base critérios de inclusão previamente definidos, assim, foram apenas consideradas publicações de idioma português, inglês ou espanhol, com informação pertinente para o desenvolvimento da revisão bibliográfica, atendendo à credibilidade da fonte e ao ano da publicação. Deste modo, foram apenas incluídos artigos com texto na íntegra (full text) disponível, com datas de publicação referentes aos últimos 10 anos, sendo, no entanto, considerados artigos com datas de publicação anteriores, nos quais a informação contida é apropriada e de interesse para o tema em estudo.

Por oposição, foi excluído qualquer artigo de idioma diferente ao português, inglês ou espanhol, assim como qualquer artigo com ausência de texto na íntegra (full text) disponível e qualquer artigo com informação inconclusiva ou desatualizada para o tema em estudo.

4. Etiologia

4.1. Vírus Epstein-Barr – Mononucleose Infeciosa

O EBV ou Herpesvírus Humano do tipo 4 (HHV-4) é um vírus pertencente à ordem herpesvirales, da família herpesviridae, da subfamília gammaherpesvirinae e do género lymphocytovirus.(11,12)

Foi descoberto, em 1964, por *Michael Epstein*, *Yvonne Barr* e *Bert Achong* em células isoladas do linfoma de Burkitt Africano, através de microscopia eletrónica. (11,13) Quatro anos mais tarde, estabeleceu-se a sua relação causal com a MI, sendo esta a sua mais comum manifestação clínica.(14)

Embora os herpesvírus sejam omnipresentes na natureza, os seres humanos servem como único hospedeiro para o EBV, o qual é altamente prevalente, afetando mais de 90% da população adulta.(13,15)

Tal como outros herpesvírus, o EBV após uma infeção primária persiste no hospedeiro para toda a vida, no estado latente.(1)

O EBV infeta tanto os linfócitos B como células epiteliais.(14) No hospedeiro saudável, a infeção destas diferentes linhagens celulares reflete as diferentes fases do ciclo de vida do vírus.(16)

4.1.1. Estrutura e Genoma

A estrutura do EBV é semelhante à dos restantes herpesvírus.(15) É um vírus de DNA linear de cadeia dupla, que codifica aproximadamente 100 proteínas virais.(13)

O seu genoma encontra-se envolvido numa nucleocapsíde icosaédrica, composta por 162 capsómeros, circundada por uma camada de proteínas, o tegumento, que está, este por sua vez, envolto num invólucro de bicamada lipídico, com numerosas proteínas virais e glicoproteínas embutidas.(11,16) Estas últimas têm um papel fundamental no reconhecimento dos recetores celulares e consequentemente, na definição dos diferentes tropismos celulares.(14)

A maioria das proteínas codificadas pelo genoma do EBV está envolvida no metabolismo dos nucleótidos, para manter a replicação do DNA viral e na construção dos compartimentos estruturais do vírus.(11)

Adicionalmente, o genoma do EBV possui vários genes latentes, os quais codificam os seis antígenos nucleares do EBV [EBNAs (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP)] e as proteínas membranares latentes [LMPs (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B)] assim como pequenos RNAs [EBERs (EBER-1 e EBER-2)] e miRNAs virais, denominados BART (*BamHI-A region rightward transcript*) e BHRF1 (*BamHI fragment H rightward open reading frame 1*).(11,13)

É, então, a expressão destas diferentes combinações de proteínas que permite que o vírus estabeleça no hospedeiro as diferentes formas de infecção: a infecção lítica e a infecção latente.(17)

4.1.2. Variabilidade

Foram estabelecidos dois tipos principais de EBV, EBV-1 e EBV-2, também conhecidos como tipo A e B, respectivamente, depois de observados padrões de divergência genética dos alelos dos genes que codificam os antígenos nucleares do EBV, nomeadamente EBNA-2, com uma divergência mais evidenciada, com apenas 54% de homologia, e EBNA-3, menos evidente, mas ainda assim relevante.(18)

A variação do tipo EBV-1 e EBV-2 acarreta uma clara consequência fenotípica na cultura celular. O tipo 1 apresenta um potencial de transformação das células B humanas em células linfoblastóides e consequente proliferação celular muito superior em relação ao EBV-2, possivelmente devido a um maior nível de expressão de EBNA-2.(19,20)

O tipo 1 é o principal EBV prevalente em todo o mundo, porém na África Subsariana, o EBV tipo 2 é igualmente abundante. É também possível a ocorrência de infecções mistas, por ambos os subtipos, principalmente em indivíduos imunodeprimidos.(5,15,19)

Existem variados estudos na literatura que procuram correlacionar esta variabilidade genética com as áreas geográficas e com potenciais complicações e desfechos da doença.(11)

4.1.3. O Papel das Glicoproteínas na Entrada do Vírus

Como referido anteriormente, as células hospedeiras do EBV são principalmente linfócitos B e células epiteliais.(14)

A infecção primária inicia-se na cavidade oral, via epitélio orofaríngeo, onde ocorre replicação viral ativa, também conhecida como infecção lítica. Após a replicação no epitélio, o vírus é preparado para entrar nas células B.(13,21,22)

Todos os herpesvírus entram nas células hospedeiras por mecanismos semelhantes, utilizando um conjunto de glicoproteínas (gp) altamente conservadas do invólucro viral, nomeadamente gp85 (gH), gp25 (gL) e gp110 (gB), que funcionam como o núcleo da “maquinaria de fusão”.(22)

O complexo gH/gL é absolutamente essencial para a entrada do vírus, em ambas as células. No entanto, acredita-se que atue apenas como regulador e que, após ligação aos recetores celulares ative e recrute gB, esta sim absolutamente necessária para a fusão viral, sendo classificada como uma proteína de fusão de classe III. (16,23)

Além destas glicoproteínas, diferentes herpesvírus empregam outros componentes específicos para efetuar a ligação e entrada. (16)

A entrada do EBV nas células epiteliais e células B primárias ocorre por diferentes mecanismos.(16,22,24)

Enquanto que a entrada do vírus nas células epiteliais ocorre por fusão direta do invólucro viral com a membrana plasmática da célula epitelial, a entrada nas células B requer que o vírus seja endocitado. (16,22)

A entrada eficiente nas células B envolve, para além das glicoproteínas conservadas gH/gL e gB, duas glicoproteínas específicas, gp350 e gp42, esta última determinante do tropismo viral, promovendo a infecção das células B, enquanto inibe a infecção das células epiteliais.(16,23)

O EBV liga-se, inicialmente, à superfície da célula B através da interação da gp350 viral com o recetor celular CD21, ou em alternativa, com o recetor celular CD35 em células CD21-negativas. (23–25)

Uma vez ligado à superfície da célula B, a interação gp350-CD21 não é suficiente para a entrada e fusão. Assim, adicionalmente, a proteína gp42 é clivada perto do N-terminal e liga-se a gH/gL, formando o complexo gp42/gH/gL. (16)

A gp42 interage, então, com as moléculas HLA (*Human Leukocyte Antigen*) classe II na superfície da célula B, desencadeando uma possível mudança conformacional, permitindo a interação com gB, resultando daí a fusão do invólucro viral com a membrana endocítica da célula hospedeira e libertando a cápside viral no citoplasma. (14,16,23,26)

Nas células epiteliais, por não possuírem HLA classe II e receptores CD21, a proteína BMRF2 do EBV interage com integrinas $\beta 1$ da superfície da célula, sendo a fusão desencadeada via interação direta do complexo viral gH/gL com as integrinas $\alpha \nu \beta 5$, $\alpha \nu \beta 6$ e $\alpha \nu \beta 8$.(12,14,16,24,26)

4.1.4. Infecção Lítica

Em ambas as células alvo, o EBV pode sofrer um ciclo de replicação lítico, no entanto, enquanto que nas células epiteliais ocorre diretamente na infecção primária, após a entrada do vírus na célula, nas células B é geralmente observado após reativação do vírus latente.(24)

A ativação da replicação lítica ou a reativação da latência é um processo fundamental para a transmissão viral.(14)

Durante a infecção lítica, o genoma do EBV é linear e capaz de expressar a totalidade das suas proteínas.(27)

Após a entrada do vírus na célula ocorre um processo de remoção do revestimento proteico, expondo o DNA viral que é transportado até ao núcleo da célula, seguindo-se a expressão sequencial de mais de 80 proteínas líticas. (14,24,26)

Os genes líticos do EBV são categorizados em genes precoces imediatos, precoces e tardios e são expressos de forma coordenada e em cascata. (14)

Dois genes precoces imediatos que atuam como ativadores transcricionais induzem sinergicamente a expressão de mais de 30 proteínas precoces, grande parte envolvidas na replicação do DNA viral, seguindo-se a expressão de mais de 30 proteínas tardias, maioritariamente componentes estruturais do vírus, como o antígeno da cápside viral (VCA).(14,21,28)

Os dois principais ativadores transcricionais são denominados BZLF1 e BRLF1 que codificam a proteína Zta e Rta, respetivamente, sendo o BZLF1 responsável pela interação com a origem da replicação lítica (oriLyt). (24,29)

O BZLF1, simultaneamente com 6 proteínas precoces virais (BALF5, BMRF1, BALF2, BSLF1, BBLF2/3) foram identificados como essenciais para a replicação do DNA viral (ver tabela 1). (29–31)

O ciclo lítico leva à destruição das células hospedeiras e, conseqüentemente à libertação das novas partículas virais. Estas podem infectar outras células ou ser transmitidas, através da saliva, a um novo hospedeiro. (28,31)

Tabela 1: Funções das proteínas líticas do vírus Epstein-Barr envolvidas na replicação do DNA viral.

Adaptado de (31,32).

Proteína	Função
BZLF1	Proteína de ligação a oriLyt; Fator de transcrição viral necessário para iniciar a fase lítica do EBV e apoiar a expressão de fatores virais de amplificação do DNA lítico.
BALF5	Subunidade catalítica da DNA polimerase viral; interage com o complexo helicase/primase.
BMRF1	DNA polimerase acessória.
BALF2	Proteína de ligação ao DNA de cadeia simples.
BSLF1	Primase.
BBLF2/3	Fator associado à primase; BBLF4, BSLF1 e BBLF2/3 formam complexo helicase/primase.

4.1.5. Infecção Latente

A infecção de células B pelo EBV suporta a fase latente do ciclo viral, funcionando como reservatório vitalício para o vírus.(6,33)

Durante a infecção latente por EBV, o genoma viral persiste sob a forma de epissoma no núcleo da célula infetada, embora seja possível que possa integrar o DNA da célula hospedeira e persistir como DNA integrado.(11,14)

Em latência, apenas alguns genes são expressos, o que inclui os 6 EBNAs (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C e EBNA-LP) e 3 LMPs (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B). Além destes, como anteriormente mencionado, o EBV possui RNA viral codificado (EBER-1, EBER-2) e miRNAs virais (BART e BHRF1). Estes, com exceção dos miRNAs BHRF1, são expressos durante todos os programas de latência do EBV (ver tabela 2).(6,11,33,34)

Foram identificados quatro tipos de latência, com base nos padrões de expressão dos genes virais, em diferentes fases da diferenciação das células B.(5,6,17)

Ao longo destes programas de latência, a expressão génica vai sendo cada vez mais restrita, resultando no silenciamento completo da expressão dos genes virais, necessário para a manutenção da persistência viral na célula B de memória.(6,15)

Assim, nas células B primárias é expresso todo o espectro de produtos latentes, padrão de expressão designado por latência tipo III ou “programa de crescimento”, devido à sua capacidade de gerar linfoblastos proliferativos.(5,6)

As proteínas expressas neste programa de latência são altamente imunogénicas, portanto em indivíduos imunocompetentes, as células B que expressam latência tipo III estão presentes apenas durante a fase aguda da infeção primária por EBV.(5)

Nas células B que se dirigem aos centros germinativos dos folículos linfóides, a expressão de proteínas é restrita ao EBNA-1, às LMPs (LMP1-A, LMP2-A, LMP2-B), EBERs e miRNAs BART, conhecida como latência tipo II ou “programa padrão”. Aqui são fornecidos sinais que permitem que os linfoblastos sobrevivam e se diferenciem em células B de memória.(6,11,15,17)

A latência tipo I caracteriza-se por um fenótipo não proliferativo das células B, em que se verifica a expressão isolada de EBNA-1, EBERS e miRNAs BART. O EBNA-1 é necessário

para a manutenção do epissoma viral durante a divisão celular, sendo crucial para estabelecer a persistência de EBV em células B de memória de indivíduos saudáveis.(5,6,11)

Após a resolução da infecção primária, em indivíduos imunocompetentes, é observado o silenciamento completo do genoma viral nas células B de memória, com exceção dos EBERs e miRNAs BART, designado por latência tipo 0 ou “estado de verdadeira latência”.(5,6,11,17)

Embora característica das células B, a infecção latente por EBV pode ocorrer em células epiteliais, nomeadamente a latência tipo III, no entanto a natureza da latência epitelial é pouco compreendida.(6,24)

Tabela 2: Funções e padrões de expressão dos genes latentes do vírus Epstein-Barr.

Adaptado de (12,24,35).

		Função	Tipo de Latência			
			III	II	I	0
Proteínas Latentes	EBNA-1	<ul style="list-style-type: none"> • Ativador transcricional de genes latentes virais e genes do hospedeiro; • Responsável pela replicação do epissoma e persistência do genoma viral; • Envolvido na degradação do p53 e no processo de oncogénese. 	X	X	X	
	EBNA-LP	<ul style="list-style-type: none"> • Co-ativador transcricional do EBNA-2; • Essencial na transformação das células B. 	X			
	EBNA-2	<ul style="list-style-type: none"> • Ativador transcricional de genes virais e celulares para a transformação das células B; associado ao EBNA-LP. 	X			
	EBNA-3A EBNA-3C	<ul style="list-style-type: none"> • Co-ativador do EBNA-2; • Induzem produção de citocinas; • Interrompem Fase G do ciclo celular; • Essenciais para a transformação e proliferação das células B. 	X			
	EBNA-3B	<ul style="list-style-type: none"> • Co-ativador do EBNA-2; • Sem relevância para a transformação das células B; • Supressor tumoral. 	X			

	LMP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína com maior capacidade oncogénica codificada no genoma EBV; • Mimetiza a forma constitutiva do recetor CD40; • Ativa o fator nuclear NF-kB; • Essencial para a transformação das células B; • Responsável pela expressão de proteínas anti-apoptóticas e inativação de proteínas pró-apoptóticas. 	X	X		
	LMP2-A	<ul style="list-style-type: none"> • Não essencial, mas importante para a transformação das células B; • Inibe a diferenciação das células epiteliais; • Mimetiza BCR (Recetor das células B) 	X	X		
Pequenos RNAs codificados pelo EBV	EBER-1 EBER-2	<ul style="list-style-type: none"> • RNAs codificados pelo EBV abundantes nas células em fase latente; • Induzem crescimento celular; • Contribuem para o potencial oncogénico do EBV; • Conferem resistência celular à apoptose; • Induzem produção de citocinas e modulam a imunidade inata do hospedeiro, contribuindo para a patogénese da infeção. 	X	X	X	X
miRNAs	BART	<ul style="list-style-type: none"> • Papel na manutenção da latência nas células infetadas; • Inibem apoptose exceto o mir-BART15-3p que promove a apoptose. 	X	X	X	X
	BHRF1		X			

4.1.6. Potenciais Patologias Relacionadas por Persistência do EBV

As infeções por EBV não apresentam, geralmente, consequências patogénicas a longo prazo apesar da persistência viral. (36)

No entanto, em alguns casos, têm sido associadas a várias neoplasias linfóides e epiteliais, e a um papel na patogénese de diversas doenças autoimunes como a esclerose múltipla (EM) e o lúpus eritematoso sistémico (LES). (6,37,38)

4.1.6.1. Doenças Malignas

O EBV foi o primeiro oncovírus humano reconhecido.(36)

O potencial oncogénico viral é demonstrado pela capacidade de transformação das células B em células linfoblastóides imortalizadas e consequente indução da sua proliferação indefinidamente. (12,24,37)

O EBV foi inicialmente isolado no linfoma de Burkitt e, atualmente, encontra-se associado a um maior número de neoplasias, que incluem linfoma de Hodgking e não-Hodking, linfoma extranodal de células T/NK, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico e, mais recentemente, foi associado a carcinoma da mama e da próstata.(17,37,39,40)

Estabelecendo uma infeção persistente no hospedeiro, o EBV é controlado pelo sistema imunológico para prevenir estados patológicos. Em casos de imunossupressão, como em doentes recém transplantados ou doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), existe um risco aumentado de desenvolver uma malignidade relacionada com o EBV, nomeadamente doenças linfoproliferativas pós-transplante (PTLDs) e linfomas associados ao HIV. (6,21,37)

Os mecanismos que determinam o papel do EBV no processo carcinogénico incluem ativação do programa de crescimento das células B, evasão imune e inativação de supressores tumorais. Estes diferem consoante a neoplasia, no entanto são observadas algumas características comuns. (14,41)

Em todas as neoplasias associadas ao EBV, o vírus encontra-se no estado latente, sendo o tipo de latência o regulador do mecanismo de carcinogénese, através da expressão das diferentes proteínas e antigénios do EBV (ver tabela 3).(15)

A relativa baixa incidência de tumores relacionados com EBV (cerca de 1,5%), quando comparada com a prevalência da infeção por EBV (90% da população mundial), corroboram a hipótese de que o processo carcinogénico destas neoplasias é multifatorial, sendo o EBV apenas um dos fatores envolvidos na sua patogénese. (37,40,41)

Tabela 3: Doenças malignas associadas ao vírus Epstein-Barr e tipos de latência viral associados.

Adaptado de (6,21).

Tumor	Subtipo	EBV positivo (%)	Tipo de Latência
Doença linfoproliferativa	Pós-transplante Relacionada com SIDA	100	III
Linfoma de Hodgking	Clássico Relacionado com SIDA	30 100	II
Linfoma difuso de grandes células B	Pós-transplante tardio Relacionado com SIDA	>50 50	I/II
Linfoma de Burkitt	Endêmico Relacionado com SIDA	100 30-40	I
Linfoma extranodal de células T/NK	Extranodal Indiferenciado	100 100	I/II
Carcinoma nasofaríngeo	Indiferenciado	100	I/II
Carcinoma gástrico	Não se aplica	5-15	I/II

4.1.6.2. Doenças Autoimunes

A infecção persistente pelo EBV tem sido associada ao desenvolvimento subsequente de doenças autoimunes.(21,42)

Evidências claras sobre esta relação causal recaem sobre a EM, em que uma história de MI está associada a um risco duas a três vezes superior de desenvolver EM ao longo da vida.(21)

Estudos sero-epidemiológicos mostram que cerca de 100% dos pacientes afetados pela doença são EBV positivos, apresentando títulos elevados de anticorpos contra os antígenos do EBV.(21,27,38)

Foi também demonstrada e descrita uma associação clara entre o LES e a infecção por EBV, em que a generalidade dos pacientes com LES são seropositivos para o mesmo.(21,38)

O mecanismo pelo qual o EBV atua como agente nestas patologias permanece desconhecido, embora algumas hipóteses tenham sido propostas ao longo dos anos.(21,42)

Acredita-se que a etiologia das doenças autoimunes seja multifatorial, em que tanto fatores genéticos como ambientais contribuem para o seu desenvolvimento.(31)

Sabe-se no entanto, que as infecções são os maiores fatores de risco ambientais para o desenvolvimento destas patologias, incluindo a infecção por EBV.(31)

Os mais recentes avanços nesta área, mostraram que a proteína viral EBNA-2, encontrada em células humanas infectadas por EBV, pode ativar genes associados a um aumento de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes.(42)

Aquando da infecção, a proteína viral EBNA-2 recruta fatores de transcrição que ativam alguns dos genes humanos associados ao risco de LES, EM, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, diabetes tipo I, doença idiopática juvenil e doença celíaca. (42)

A infecção por EBV, embora não seja o único fator associado, pode impulsionar a ativação desses genes e contribuir para o aumento do risco de um indivíduo vir a desenvolver uma das doenças acima mencionadas.(42)

4.1.7. Reativação

Células B de memória infectadas em fase latente podem, ocasionalmente, ser estimuladas para reativar o EBV.(14)

Esta reativação é desencadeada pela expressão dos dois genes precoces imediatos que atuam como ativadores transcricionais, BZLF1 (proteína Zta) e BRF1 (proteína Rta), anteriormente mencionados, resultando num novo ciclo lítico viral, onde o vírus se replica, podendo infectar novas células e ser passível de ser transmitido. (11,14,43)

Sob condições saudáveis, o controlo por parte do sistema imunológico do indivíduo imunocompetente, leva a que a potencial reativação viral ocorra sem sintomas específicos. Já em indivíduos imunocomprometidos a reativação do EBV pode levar a graves patologias, como distúrbios linfoproliferativos, podendo mesmo ser fatal. (11)

Embora as vias moleculares envolvidas na reativação viral se encontrem bem descritas, o que desencadeia a reativação do EBV “in vivo” não é conhecido com precisão. (14)

Algumas das causas descritas para a reativação do EBV passam por estados de imunossupressão e imunodeficiência dos indivíduos, stress celular causado por agentes tóxicos, como a quimioterapia, estados inflamatórios e, também, como consequência da estimulação do recetor das células B (BCR) por parte de antígenos de agentes infecciosos não relacionados.(11,14,43)

4.2. Síndromes Mononucleósicas

Enquanto que o diagnóstico de MI é reservado para a síndrome causada pelo EBV, o termo “síndrome mononucleósica” ou “síndrome mononucleose-like” define um quadro clínico que mimetiza a MI, porém com um resultado negativo para a presença de anticorpos heterófilos.(3,44)

As síndromes mononucleósicas, embora menos frequentes que a MI, têm como etiologia diversos agentes infecciosos que se agrupam em diferentes categorias: agentes virais, bacterianos e parasitários.(3,10,44)

Alguns fármacos foram também descritos na literatura como potenciais indutores de uma síndrome mononucleósica com linfocitose atípica, sobretudo anticonvulsivantes e antibióticos.(3)

4.2.1. Agentes Virais

4.2.1.1. Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) ou Herpesvírus Humano tipo 5 (HHV-5), é um vírus DNA de cadeia dupla, pertencente à família herpesviridae e à subfamília betaherpesvirinae.(44–46)

É um vírus altamente prevalente a nível mundial, sendo que nos Estados Unidos da América (EUA) 1 em cada 5 crianças já se encontra infetada aos 5 anos de idade e, mais de metade dos adultos, aos 40 anos já foram infetados com CMV. (47)

Tal como outros herpesvírus, após uma infeção primária o CMV estabelece uma infeção latente no hospedeiro, persistindo durante toda a vida. (3,44,46,48)

A transmissão geralmente ocorre através do contacto com os fluidos corporais de um indivíduo infetado, incluindo saliva, urina, sangue, sémen, lágrimas, fluidos vaginais, e por transmissão vertical, nomeadamente durante a gestação, trabalho de parto e amamentação.(44,46,49)

A infeção primária por CMV em hospedeiros imunocompetentes é geralmente assintomática, no entanto, em 10% dos casos, manifesta-se como síndrome mononucleósica

difícil de distinguir clinicamente da MI, sendo o CMV atualmente considerado, depois do EBV, o segundo maior agente causal desta manifestação clínica.(44,45,48)

O CMV está associado a doença primária grave e reativação em determinados grupos de risco, como indivíduos imunocomprometidos e grávidas, estas pelo risco de transmissão fetal, que pode levar ao desenvolvimento de condições clínicas mais severas que incluem hepatite, pneumonia, uveíte, retinite, colite e encefalite.(44,49)

4.2.1.2. Herpesvírus Humano Tipo 6

O herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) foi descrito como um vírus linfotrópico B humano, pertencente à família herpesviridae e subfamília betaherpesvirinae, do género roseolovirus, tendo sido primeiramente isolado em pacientes HIV positivos.(50–52)

É o nome coletivo para os vírus de DNA de cadeia dupla HHV-6A e HHV-6B, considerados na literatura como vírus distintos.(51,53)

Embora pouco se conheça sobre o HHV-6A, este infeta mais frequentemente indivíduos imunocomprometidos, enquanto que o HHV-6B foi identificado como o agente patogénico etiológico responsável pelas infeções por HHV-6 que apresentam sintomas em indivíduos imunocompetentes.(51,53)

A aquisição do HHV-6B é bastante comum nos jovens, sendo um vírus omnipresente, com mais de 90% da população infetada nos primeiros 3 anos de vida.(50,51,53)

Na idade adulta, mais de 95% da população é seropositiva para ambas as variantes, HHV-6A e HHV-6B; no entanto, os atuais métodos serológicos são ineficazes no seu isolamento e diferenciação.(50,51,53)

Típico de um herpesvírus, o HHV-6 é conhecido por estabelecer uma infeção aguda e, posteriormente, permanecer em estado latente, nomeadamente em linfócitos e monócitos, podendo sofrer reativação em indivíduos imunocomprometidos.(50,51)

A replicação viral ocorre nas glândulas salivares e o vírus é secretado na saliva, constituindo, esta, a fonte de transmissão epidemiologicamente comprovada. Foram sugeridas na literatura outras fontes de transmissão, como transmissão vertical ou através de transfusões sanguíneas, no entanto continuam a carecer de mais investigação.(50,51)

A infecção primária ocorre, frequentemente, nos primeiros 2 anos de vida, estando nesta faixa etária geralmente associada ao exantema súbito, também conhecido como roséola infantil ou sexta doença, caracterizado por um quadro de febre alta, com duração até 5 dias, acompanhado pelo aparecimento súbito de um rash maculopapular, com resolução espontânea.(3,51)

Já em adultos imunocompetentes a infecção primária por HHV-6 é rara e manifesta-se como uma forma leve e autolimitada de uma síndrome mononucleósica, com linfadenopatia cervical e linfocitose atípica. (3,44,51)

Em indivíduos imunocomprometidos, a infecção por HHV-6 pode levar ao desenvolvimento de manifestações clínicas mais problemáticas, nas quais se incluem pneumonite, hepatite, rejeição de órgãos em doentes transplantados e mesmo mortes, relatadas por encefalites e meningoencefalites.(3,51)

4.2.1.3. Herpesvírus Simplex Tipo 1

O Herpesvírus Simplex tipo 1 (HSV-1) é um membro da subfamília alphaherpesviridae, cuja prevalência na população aumenta gradualmente desde a infância, chegando a 90% na quinta década de vida.(54,55)

É um vírus DNA de cadeia dupla que segue um ciclo de infecção primária nas células epiteliais, estabelecendo latência principalmente ao nível dos neurónios, com períodos de reativação que resultam em infecção recorrente que se manifesta, mais comumente, com o aparecimento de erupções vesiculares mucocutâneas, particularmente na mucosa oro-labial – herpes labial.(3,54,55)

A infecção primária por HSV-1 é comumente assintomática ou inespecífica.(54,55)

Em crianças e jovens adultos a manifestação clínica mais frequente, resultante da infecção primária por HSV-1, é a gengivoestomatite herpética que afeta os lábios, gengivas, mucosa bucal e palato. Anteriormente ao aparecimento das lesões vesiculares, é experimentada uma fase prodrômica com sintomatologia inespecífica como febre, cefaleias, mialgias e linfadenopatia cervical. (54,55)

Em adultos, embora menos frequente, pode apresentar-se como faringite ou síndrome semelhante à MI.(54)

A maioria das infecções primárias é adquirida através do contacto direto com uma lesão herpética ou com fluidos corporais infetados, como saliva e fluidos genitais.(54,55)

A infecção por HSV-1 pode ainda resultar em manifestações clínicas severas como encefalite, que pode mesmo ser letal, ou herpes ocular, com evolução para queratite herpética e cegueira.(54–56)

4.2.1.4. Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1

O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) é um retrovírus pertencente à subfamília orthoretrovirinae, do género lentivirus, responsável por causar a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), o último estadio da doença observado nos indivíduos seropositivos.(57,58)

O risco de transmissão está sobretudo associado à prática sexual desprotegida e à partilha de agulhas, seringas e objetos cortantes que contenham sangue contaminado, sendo também considerada a transmissão vertical, isto é, durante a gravidez, parto e amamentação.(58,59)

Durante a infecção primária pelo HIV-1 e até 6 meses após a primo-infecção, 90% dos indivíduos desenvolvem uma síndrome viral inespecífica e autolimitada, com duração de 1 a 3 semanas, conhecida como síndrome retroviral aguda (SRA) que, em 1985, foi pela primeira vez descrita como uma síndrome mononucleósica.(3,60,61)

Devido à rápida multiplicação viral no organismo do hospedeiro, os sintomas desenvolvem-se abruptamente, após um período de incubação de 2 a 4 semanas, e incluem febre, faringite, mialgias, cefaleias, erupções cutâneas, linfadenopatia, ulcerações orais e genitais e distúrbios gastrointestinais.(3,44,60)

A infecção por HIV-1 é frequentemente um diagnóstico que não é observado na fase aguda, sendo que, aproximadamente 50% dos doentes, são diagnosticados em estadios posteriores.(44)

A deteção tardia acarreta consequências epidemiologicamente relevantes, diminuindo a expectativa de vida e aumentando a transmissão e disseminação viral.(44)

Testes retrospectivos de 563 pacientes, com testes negativos para a presença de anticorpos heterófilos EBV, mostraram que 1,2% dos pacientes realmente apresentavam infecção primária pelo HIV-1.(44)

4.2.1.5. Adenovírus Humanos

Os adenovírus humanos (HAdVs) são vírus icosaédricos de tamanho médio, não envelopados, que contêm uma cadeia dupla de DNA.(62–64)

Pertencentes à família adenoviridae e ao género mastadenovírus, existem 51 serotipos de HAdVs imunologicamente distintos, subdivididos por 7 subgrupos (A-G), que podem causar infeções em humanos.(62,63)

Os diferentes serotipos HAdVs encontram-se associados a determinadas síndromes ou doenças, que incluem infeções do trato respiratório superior, pneumonia, gastroenterites, febre da faringoconjuntivite e queratoconjuntivite.(62,63,65)

As vias aéreas superiores constituem o local mais frequente de infeção por HAdVs, sendo estes, segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), a causa de 5 a 6% das infeções respiratórias diagnosticadas na população em geral, ocorrendo a maioria em crianças com idades inferiores a 5 anos.(3,62,65)

A infeção por HAdVs geralmente manifesta-se como uma doença autolimitada, sendo a faringite e a coriza apresentações comuns, acompanhadas de febre e linfadenopatia cervical.(3,63)

Importa ressaltar que, apesar de raramente surgirem complicações associadas à infeção por HAdVs em crianças e adultos saudáveis, em hospedeiros imunocomprometidos, recém-nascidos e lactentes, a infeção por HAdVs pode resultar em situações mais graves como infeção disseminada, pneumonia grave, meningite e encefalite, que podem ser fatais.(3,63–65)

Os HAdVs são vírus omnipresentes e as infeções podem ocorrer em qualquer altura do ano, no entanto são mais frequentes no final do Inverno e início do Verão.(63,65)

A transmissão viral ocorre sobretudo através do contacto pessoa-a-pessoa, principalmente por inalação de gotículas de secreções respiratórias contaminadas, emitidas por indivíduos infetados, contacto com objetos contaminados e, em menor grau, por transmissão fecal oral. É importante referir, que embora raro, pode haver ocasionalmente transmissão através da água (por exemplo piscinas e lagos).(3,63–65)

4.2.2. Agentes Bacterianos

4.2.2.1. *Streptococcus pyogenes* β -Hemolíticos do Grupo A

Streptococcus pyogenes são bactérias cocos gram positivos que exibem β -hemólise (hemólise completa) quando ativados em placas agar de sangue. Pertencem ao grupo A no sistema de classificação Lancefield, sendo por isso designados *Streptococcus pyogenes* β -hemolíticos do grupo A (GABHS).(66)

Em humanos, único reservatório conhecido, as infecções agudas por GABHS ocorrem principalmente no trato respiratório ou como infecções da pele, podendo assumir a forma de faringite, escarlatina, impetigo, celulite ou erisipela.(66,67)

Embora a maioria das faringites agudas seja de etiologia viral, o GABHS é a causa bacteriana mais frequente, sendo responsável por cerca de 15 a 30% dos casos em crianças e 5 a 10% em adultos.(66,68,69)

Apesar de poder ocorrer em indivíduos de todas as idades, o pico de incidência da doença respiratória atribuída ao GABHS ocorre entre os 5 e 15 anos, sendo raro em crianças com idades inferiores a 3 anos. A maioria dos casos verifica-se no final do inverno ou no início da primavera, em climas temperados.(3,66,70)

O fator de risco mais comum para a infecção por GABHS é o contacto direto com secreções nasais e/ou saliva de indivíduos infetados. Ambientes lotados como creches, escolas e quartéis militares aumentam o risco de transmissão.(66,69)

Com um período de incubação de 2 a 5 dias, a faringite estreptocócica apresenta um início abrupto de febre, mal-estar e intensa odinofagia. Outros sintomas podem incluir linfadenopatia cervical anterior, cefaleias, ocasionalmente petéquias no palato e ainda dor abdominal e náuseas, especialmente em crianças pequenas.(3,66,68,69)

4.2.3. Agentes Protozoários

4.2.3.1. *Toxoplasma gondii*

O *Toxoplasma gondii* é um parasita protozoário que infeta a maioria das espécies animais de sangue quente, incluindo o Homem, responsável por causar umas das zoonoses parasitárias mais comuns em todo o mundo, a Toxoplasmose.(71–74)

Segundo dados do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), mais de 60% da população mundial apresenta anticorpos para *Toxoplasma gondii*, variando a incidência de acordo com condições ambientais, socioeconómicas e hábitos alimentares.(73–76)

O *Toxoplasma gondii* é definido como um parasita intestinal que apresenta como hospedeiros definitivos os membros da família felídea, o que inclui o gato doméstico.(71,73,76,77)

No Homem, a infeção é sobretudo adquirida pela via alimentar, quer pela ingestão de água e alimentos contaminados com oócitos infecciosos provenientes das fezes dos gatos, quer pelo consumo de carne crua ou mal cozinhada contaminada com cistos teciduais infecciosos. Outras vias de transmissão relevantes desta parasitose incluem a transmissão vertical (transplacentária) e menos comumente, mas ainda assim descritas, as transmissões a partir de transfusões sanguíneas ou transplantes de órgãos.(44,71,73,74,77)

A infeção aguda em indivíduos imunocompetentes é, em grande parte, assintomática, no entanto uma reduzida percentagem dos indivíduos infetados desenvolve doença, ainda que autolimitada e inespecífica. As manifestações clínicas observadas incluem febre, mal-estar, cefaleia, mialgias, rash maculopapular, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia cervical clinicamente significativa, fazendo parte das considerações diagnósticas de um caso de uma síndrome mononucleósica.(3,44,73,76,78)

A infeção aguda geralmente resolve-se espontaneamente ao fim de poucos meses, no entanto, o parasita permanece no organismo num estado inativo e pode sofrer reativação em caso de imunossupressão.(75,76,78)

Complicações raras incluem coriorretinite, miocardite, poliomiosite, hepatite, pneumonite e encefalite.(44,72)

Criticamente, quando uma infeção por *Toxoplasma gondii* é adquirida na gravidez, o parasita pode ser transmitido através da placenta, resultando em toxoplasmose congénita, que

pode acarretar severas consequências para o feto, tais como microcefalia, hidrocefalia, atraso mental e psicomotor.(72,73,79)

4.2.4. Reações Adversas Medicamentosas (RAMs)

A síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) constitui uma reação adversa medicamentosa (RAM) e é definida como uma reação de hipersensibilidade retardada a fármacos rara, grave e potencialmente fatal.(80,81)

Clinicamente, esta síndrome inclui erupção cutânea grave e generalizada, acompanhada por alterações sistêmicas como febre, linfadenopatia, anormalidades hematológicas como eosinofilia e presença de linfócitos atípicos, com envolvimento multiorgânico que resulta, muitas vezes, em danos sobretudo a nível hepático, mas também renal, cardiovascular e pulmonar.(80–82)

O reconhecimento deste quadro clínico e respetivo diagnóstico é de extrema importância, uma vez que a taxa de mortalidade é de cerca de 10% e pode ser necessário instaurar terapêutica específica.(80,82)

Este tipo de RAM é mais comumente observada com o uso de agentes antiepiléticos aromáticos, sobretudo carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, com uma ocorrência estimada em 1 caso para cada 1000 a 10000 pessoas expostas ao fármaco.(81,82)

Alguns outros fármacos como o alopurinol, lamotrigina, sulfassalazina, nevirapina, dapsona e outros antibióticos mostraram, em diversos estudos clínicos, ser também responsáveis por uma percentagem considerável de casos de DRESS, existindo atualmente vários fármacos com comprovada e estabelecida relação com esta síndrome, como pode ser observado na tabela 4.(81–84)

A síndrome desenvolve-se até 2 meses após a introdução do fármaco, com maior frequência entre 2 a 6 semanas após o início da terapêutica.(82)

Na patogénese da doença foi demonstrada uma resposta imune específica ao fármaco, com expansão de linfócitos T, no entanto o mecanismo fisiopatológico que determina esta síndrome não se encontra totalmente elucidado.(80,82)

Atualmente, tem sido sugerido que a etiologia da síndrome DRESS é multifatorial, podendo incluir uma componente de hipersensibilidade imunomediada, como efeito da interação com o fármaco ou com os seus metabolitos e suscetibilidade genética.(82,84)

Além da componente relacionada com o metabolismo farmacológico, diversos estudos científicos apontam para uma relação estreita entre a DRESS e a reativação de infecções virais, apoiados em diversos factos como, as semelhanças clínicas entre esta síndrome e a MI, o facto de algumas características desta síndrome não serem comuns numa RAM, nomeadamente o atraso entre a exposição ao fármaco causal e a manifestação de sintomas, os sinais clínicos e laboratoriais característicos de infecções virais e ocorrência de frequentes episódios de exacerbação apesar da descontinuação do fármaco.(80–82,84)

Os herpesvírus humanos (HHV) são os vírus mais comumente associados a DRESS, especialmente o HHV-6, cuja reativação é muitas vezes detetada neste contexto clínico. No entanto, outros vírus têm vindo a ser também implicados na síndrome, nomeadamente o HHV-7, EBV e CMV.(80–82)

Tabela 4: Fármacos com relação estabelecida com síndrome DRESS.

Adaptado de (80,82–84).

Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Valproato de sódio, Gabapentina, Oxcarbazepina.
Antibióticos	Amoxicilina, Ampicilina, Azitromicina, Levofloxacina, Cefotaxime, Dapsona, Etambutol, Piperacilina/tazobactam, Isoniazida, Pirazinamida, Rifampicina, Linezolida, Minociclina, Neomicina, Nitrofurantoína, Sulfassalazina, Vancomicina.
Antivirais	Abacavir, Nevirapina, Zalcitabina, Boceprevir, Telaprevir.
Antidepressivos	Amitriptilina, Bupropiona, Desipramina, Fluoxetina.
IECAS	Captopril, Enalapril.
Bloqueadores-β	Atenolol, Celiprolol.
Anticorpos monoclonais	Efalizumab, Imatinib.
Antineoplásicos	Dorafenib, Vismodegib, Vemurafenib.
AINES	Celocoxib, Diclofenac, Ibuprofeno, Naproxeno.
Outros	Alopurinol, Amlodipina, Diltiazem, Mexiletina, Omeprazol, Ranitidina, Renelato de estrôncio, ervas medicinais chinesas.

Nota: AINES – Anti-inflamatórios não esteroides; IECAS – Inibidores da enzima de conversão de angiotensina.

5. Epidemiologia

Mais de 90% dos adultos, a nível mundial, são seropositivos para anticorpos contra o EBV antes dos 30 anos, sendo a incidência praticamente insignificante em adultos com idade superior a 35 anos. (4,9,10)

A prevalência de anticorpos contra EBV em crianças e pré-adolescentes é menor, variando de 10 a 90%, dependendo de fatores relacionados com a idade, localização geográfica e etnia.(4,9)

Enquanto que em países desenvolvidos a infeção por EBV se verifica em idades mais tardias, nos países em desenvolvimento, com baixas condições socioeconómicas e condições de higiene precárias, a infeção ocorre geralmente na primeira infância e praticamente a totalidade das crianças apresentam-se seropositivas até aos 6 anos de idade. (4,85)

Na infância, a infeção primária por EBV é, frequentemente, clinicamente silenciosa ou apresenta-se como uma doença aguda que, muitas vezes, não é reconhecida como decorrente do EBV. Contrariamente, em adolescentes e adultos jovens a infeção primária por EBV manifesta-se frequentemente como MI, sendo que o maior pico de incidência se verifica na faixa etária dos 15 aos 24 anos. (10,11,14,85)

Um em cada quatro adolescentes ou jovens adultos infetados pelo EBV desenvolvem MI.(86)

A incidência anual de MI em menores de 10 anos, ou maiores de 30 anos, é de menos de 1 caso por 1000 pessoas, sendo extremamente rara no primeiro ano de vida, devido à imunidade passiva recebida dos anticorpos maternos.(85)

Não há predisposição de género ou variação sazonal para a ocorrência de MI, existe, no entanto uma maior incidência na população caucasiana em comparação com a população africana, que se acredita ser devida à exposição precoce ao EBV que resulta em manifestações subclínicas.(9,10,85)

6. Transmissão

Como anteriormente referido, o EBV é a causa mais comum de MI, contudo outros vírus podem ser responsáveis pela manifestação de uma síndrome semelhante.(86)

Todos estes vírus são maioritariamente transmitidos através de fluidos corporais, especialmente através da saliva. No entanto, são consideradas outras vias de transmissão características como o sangue, o sêmen e transplantes, tanto de órgãos sólidos como de medula óssea. (4,9,86)

Foi previamente elucidado que a principal via de transmissão do EBV é a via oral, principalmente através do beijo, isto é, do contacto oral direto e íntimo que proporciona a troca salivar, como comprovado através dos rigorosos estudos clínicos de *Hoagland*. (4,9,11,14)

Além da transmissão oral, tem sido relatado que produtos sanguíneos são possíveis fontes de transmissão de infeção por EBV, indicando que o vírus presente na circulação periférica, nomeadamente nas células B de memória é ou pode tornar-se infeccioso. No entanto, a incidência exata não é conhecida, possivelmente devido ao facto de os indivíduos que recebem hemoderivados, pela provável infeção prévia de EBV, permaneçam assintomáticos devido à imunidade residual adquirida. (4,9,14)

Foi também documentada a transmissão de EBV, via transplante de medula óssea e de órgãos sólidos, como sendo responsável por infeções potencialmente fatais, especialmente entre os indivíduos que se encontravam seronegativos para o EBV antes do transplante. (9,14)

Células epiteliais infetadas foram encontradas no colo do útero e, mais tarde o EBV foi isolado também no sêmen, sugerindo a possibilidade de propagação do vírus através do contato sexual, no entanto tal não foi comprovado. Além do mais, o beijo e a relação sexual são atos interligados e de difícil dissociação, pelo que a transmissão oral aquando de uma relação sexual não pode ser descartada. (9,14,87)

A aquisição de EBV por crianças e pré-adolescentes indica que a infeção pode ser transmitida sem contacto oral íntimo, o que não exclui a saliva como fonte de transmissão. Supõe-se que a infeção primária, nestes casos, ocorra através dos familiares infetados e pela partilha de objetos como talheres e copos com secreções orais contaminadas. (9,14)

Apesar da fase aguda ser a fase de excelência para a transmissão viral, é de ressaltar que indivíduos infetados por EBV continuam a ser veículos de transmissão, através da saliva,

por muitos meses após a infecção aguda e são potencialmente capazes de o transmitir apesar de assintomáticos.(14)

7. Fisiopatologia

Após inoculação na cavidade oral, o EBV infeta as células epiteliais orofaríngeas, seguido de replicação viral intracelular e consequente libertação de viriões que se disseminam para estruturas contíguas, incluindo glândulas salivares e os tecidos linfoides orofaríngeos, sendo que, depois disso, decorrem cerca de 5 a 7 semanas para a infecção primária por EBV se manifestar como MI.(5,8–10,14,88)

Durante este período de incubação, a replicação viral adicional resulta em viremia, com infecção das células B no sangue periférico e consequente disseminação por todo o sistema linforreticular.(5)

O longo período de incubação do EBV continua a ser pouco compreendido, devido à falta de amostras obtidas entre o momento da infecção e a apresentação de sintomas.(4)

O início da doença aguda é marcado por altas cargas virais, tanto na cavidade oral como no sangue, variando a intensidade da mesma de leve a grave e a duração de 2 a 6 semanas.(4,9)

As cargas virais na cavidade oral são mais altas, em média, que as quantificadas no sangue, apresentando simultaneamente uma depuração viral muito mais lenta, sendo que a partir da segunda semana de doença aguda a quantidade de vírus no sangue diminui, mantendo-se a excreção viral na cavidade oral elevada e podendo mesmo persistir por mais de um ano.(14)

A MI adquiriu o seu nome das células mononucleares atípicas que dominam o quadro sanguíneo, como resposta à infecção viral e cuja presença é coincidente com a duração dos sintomas.(4,21)

7.1. Resposta Imunológica

A maioria dos dados relativos aos eventos imunológicos consequentes da infecção por EBV é derivada do estudo de pacientes com MI.(26)

A infecção primária por EBV desencadeia uma potente resposta imune inata e adaptativa por parte do hospedeiro.(21)

Essa resposta, embora fundamental no controlo da infeção, não a elimina e o vírus persiste durante toda a vida no indivíduo infetado, existindo um equilíbrio cuidadoso entre o vírus e o sistema imunológico.(5,14)

7.1.1. Resposta Inata

O sistema imunológico inato constitui a primeira linha de defesa em resposta a infeções virais, não sendo exceção a infeção por EBV.(14)

Neste contexto, o EBV interage com diferentes tipos de células que se apresentam como cruciais na resposta imune inata do organismo do hospedeiro, incluindo as células *natural killer* (células NK), neutrófilos e monócitos/macrófagos.(5,17)

Tal como noutros herpesvírus, as macromoléculas do EBV, nomeadamente o DNA e proteínas virais são detetadas por recetores Toll-like (TLRs) em monócitos, linfócitos e células epiteliais, induzindo a secreção de uma cascata de citocinas pró-inflamatórias.(14,21)

A estimulação destes recetores promove respostas imunes inatas que levam a uma diminuição da disseminação viral e o controlo do supercrescimento das células B previamente infetadas.(5,14,88)

Há evidência do envolvimento de múltiplos TLRs na ativação da resposta imune inata ao EBV, incluindo TLR2, TLR3, TLR7 e TLR9.(14)

As células NK constituem outro componente importante na resposta inata à infeção primária por EBV, verificando-se um aumento do seu número durante a MI.(14,21)

Curiosamente, a sua presença está inversamente relacionada com a gravidade da doença, sugerindo que as células NK podem ter um papel na limitação da replicação viral.(14)

7.1.2. Resposta Adaptativa

A imunidade adaptativa é inequivocamente necessária para a robustez da imunidade estabelecida contra o EBV.(26)

A resposta imune adaptativa ao EBV é caracterizada por respostas tanto humorais, como celulares.(5)

A resposta humoral ou de anticorpos é crítica no diagnóstico de MI e a resposta celular, particularmente a resposta das células T CD8⁺, desempenha um papel fundamental no controle da replicação viral.(14)

7.1.2.1. Resposta Humoral

A resposta humoral consiste na produção de anticorpos dirigidos contra antígenos do ciclo lítico do EBV, nomeadamente o VCA e o antígeno precoce (EA), e antígenos da fase latente, incluindo EBNA-1 e EBNA-2.(5,21)

A primeira resposta humoral detetada é a presença de anticorpos, nomeadamente imunoglobulinas (Igs) de classe M (IgM), dirigidos contra o antígeno da cápside viral (anti-VCA IgM), estes declinam entre 2 a 6 meses após a infeção.(14)

Todos os pacientes desenvolvem posteriormente anticorpos anti-VCA IgG que atingem o pico durante os primeiros 2 a 4 meses e persistem por toda a vida.(8,14)

Enquanto que anticorpos IgG contra EBNA-2 aparecem logo após o pico da doença e subsequentemente declinam, a resposta IgG anti-EBNA1 é atrasada por 3 a 6 meses após o início da doença, no entanto, uma vez produzidos, permanecem presentes por toda a vida.(8,14,21)

São também produzidos anticorpos neutralizantes contra a gp350, a principal glicoproteína do invólucro viral.(5,14,21)

7.1.2.2. Resposta Celular

A resposta imunitária mediada por células produz uma expansão clonal de células T.(8,10)

Estas células têm como alvo, maioritariamente, os antígenos líticos, mas também os antígenos latentes do EBV e representam os principais determinantes do controlo da infeção aguda por EBV.(5,9)

A resposta explosiva das células T produz hiperplasia linfoide, linfocitose acentuada e linfócitos T atípicos no esfregaço de sangue periférico.(8,10)

A resposta das células T CD8⁺ é de particular interesse, sendo uma das reações mais dramáticas provocadas por um patógeno.(9,21)

No início da infecção, as células T CD8⁺ específicas para antígenos líticos tendem a dominar a resposta, enquanto que as células T CD8⁺ e T CD4⁺ específicas para antígenos latentes não apresentam uma explosão tão marcada. (5,14,21,26)

Coincidindo com a expansão das células T CD8⁺ ativadas, estão níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias e imunorreguladoras como o IFN- γ , TNF- α , TFG- β e as interleucinas IL-6, IL-10, IL-2, que se acredita que contribuem para os sintomas manifestados durante a MI (ver tabela 5).(10,14,26)

Vários estudos apontam que a gravidade da doença se correlaciona, maioritariamente, com a linfocitose acentuada, mais do que com a carga viral.(14)

Durante a infecção primária por EBV em pacientes com MI, o número absoluto de células T CD8⁺ no sangue periférico é superior 5 a 10 vezes, quando comparado com indivíduos assintomáticos.(26)

Durante o período de convalescença da MI, 3 a 6 meses após a infecção, o número de células T CD8⁺ diminui para níveis normais.(9)

Apesar de estabelecido na literatura que o número de células T CD4⁺ não se encontra substancialmente elevado durante a MI, alguma informação suporta a hipótese de que estas representam um importante contributo no controlo da infecção.(17,26)

De facto, células T CD4⁺ mostraram reconhecer muitos antígenos líticos através de tetrâmeros do complexo major de histocompatibilidade (MHC) classe II, embora a resposta seja dirigida preferencialmente para antígenos latentes.(17,21) Estas células não se encontram presentes apenas durante a infecção sendo mantidas no sangue periférico por toda a vida, embora em níveis baixos.(17)

Tabela 5: Alterações nos níveis plasmáticos de citocinas durante a mononucleose infecciosa.

Adaptado de (14).

Citocinas	Nível durante a MI	Possível impacto na patogénese da MI de acordo com as suas funções
IFN-γ	Elevado	Interferão tipo II produzido por células NK, células Th1 e CD8. Amplos efeitos imunoestimuladores. Importante para o controlo da infeção crónica, provavelmente inibe a replicação viral e a reativação.
IFN-α	Não detectado de forma reprodutível	Interferão tipo I, produzido por monócitos e células dendríticas plasmocitóides; amplos efeitos antivirais e imunoestimuladores; importante para o controlo da infeção aguda.
IL-6	Elevado	Citocina inflamatória produzida por células T e macrófagos; mediador de febre e resposta de fase aguda; promove a maturação de células B.
TNF- α	Elevado	Citocina inflamatória produzida principalmente por macrófagos; estimula a resposta de fase aguda e pode causar disfunção hepática e febre.
IL-12	Elevado	Citocina produzida por células dendríticas, promove a diferenciação células T, aumenta a citotoxicidade das células NK e CTL.
IL-2	Ocasionalmente elevado	Produzido por células T ativadas; fator de crescimento para células T reguladoras.
IL-10	Elevado	Citocina imunossupressora produzida por monócitos e células T; capacidade de supressão de produção de citocinas (IFN- γ , TNF- α) por células T, permite a propagação viral sistémica.
TGF-β	Elevado	Citocina imunossupressora com efeitos pleiotrópicos.

Nota: CTL- *Cytotoxic T cell*.

7.1.3. Infeção Assintomática vs. Infeção Sintomática

Como acima mencionado, acredita-se que a potente resposta imune adaptativa gerada seja responsável pelos principais sintomas da MI. No entanto, a razão pela qual a síndrome da MI é mais comum em adolescentes e jovens adultos, do que em crianças, não se encontra ainda totalmente elucidada.(14)

Foi proposto que indivíduos adultos poderiam adquirir uma carga viral mais elevada e que esta poderia gerar uma resposta de células T CD8⁺ de maior magnitude, o que levaria, por

sua vez, a uma maior produção de citocinas inflamatórias e consequentes sintomas expressivos de MI.(9,14)

Foi também especulado que a imunidade pré-existente a outros vírus, que reagiriam de forma cruzada com o EBV, imunidade heterogênea, poderia desencadear uma resposta celular aumentada. Tal facto poderia explicar a razão pela qual a MI é manifestada maioritariamente em jovens adultos que apresentam, em regra, uma experiência imunológica mais ampla.(14,21)

Outra possibilidade que tem sido debatida e amplamente investigada diz respeito à resposta imune inata.(14,17,21)

Como referido anteriormente, números elevados de células NK mostraram uma correlação inversa com a gravidade da doença.(26)

Estudos realizados, a partir de modelos de ratos humanizados, corroboram a hipótese de que as células NK exercem um papel importante na destruição das células B infectadas pela infeção lítica viral e que, na sua ausência, é verificado o desenvolvimento de sintomas mais severos.(9,89)

Se a intensa resposta das células T CD8⁺ é responsável pela gravidade da doença, então as células NK poderiam reduzi-la, limitando a resposta imune adaptativa.(14)

Foram identificados, em humanos, vários subgrupos de células NK, funcional e fenotipicamente distintos e com diferentes localizações anatómicas, as células CD56^{bright}CD16⁻, menos maduras e encontradas em tecidos linfoides, como as amígdalas, e células CD56^{dim}CD16⁺, mais diferenciadas e com atividade citotóxica imediata, mais frequentes no sangue.(21)

No entanto, de acordo com o estudo efetuado por *Azzi et al.*, foi verificado que o aumento do número total de células NK em populações pediátricas com MI, provinha da proliferação seletiva de uma população intermediária CD56^{dim}NKG2A⁺KIR⁻, durante a infeção aguda por EBV, persistindo por vários meses. (9,21,90)

Curiosamente, tanto a frequência, como o número destas células diminui ao longo da infância, sugerindo uma diminuição no controlo precoce da infeção primária por EBV mediado pelas células NK em adolescentes e jovens adultos. Esta diminuição pode levar a uma resposta compensatória por parte das células T CD8⁺, produzindo uma linfocitose mais pronunciada e consequente sintomatologia associada. (14)

8. Manifestações Clínicas

8.1. Síndrome Clínico Típico – Mononucleose Infeciosa por EBV

A MI é a principal manifestação clínica decorrente da infecção aguda por EBV, que se verifica maioritariamente, como já foi referido, em jovens adultos imunocompetentes.(9,91)

A MI é caracterizada pela conhecida tríade clássica constituída por febre, faringite e linfadenopatia cervical, acompanhada pela presença de linfócitos atípicos no sangue periférico.(4,8)

A linfadenopatia na MI é tipicamente simétrica, envolvendo principalmente os gânglios linfáticos cervicais posteriores e menos frequentemente os anteriores, podendo evoluir para uma linfadenopatia mais generalizada, sobretudo axilar e inguinal.(3,8,91)

A faringite é geralmente intensa com edema das amígdalas e úvula e possível presença de exsudado membranoso branco/acinzentado. Ocasionalmente, podem também estar presentes petéquias no palato.(3,8,91)

A fadiga constitui também um dos sintomas mais severos, podendo persistir em casos extremos por mais de 6 meses.(91)

Apesar da MI se poder apresentar clinicamente com um início súbito de dor de garganta intensa e edema do pescoço derivado da marcada linfadenopatia dos gânglios linfáticos cervicais, outra das apresentações clínicas típicas da MI passa pelo aparecimento gradual de mal-estar geral, mialgias e fadiga que antecede o aparecimento dos sintomas clássicos.(4,14)

Como já foi referido, na MI o sistema linforreticular é geralmente afetado, podendo culminar, por infiltração linfocitária, em esplenomegalia e, menos comumente, em hepatomegalia.(91)

Outros sinais e sintomas com frequência significativa na MI incluem cefaleias, anorexia e hepatite, embora subclínica, com elevação dos níveis das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) com ausência de icterícia e dor abdominal.(4)

Menos frequentes, mas ainda assim descritos, destacam-se sintomas e sinais como náuseas, vômitos, dor abdominal, edema periorbital e edema bilateral da pálpebra superior, este último designado sinal de Hoagland (ver tabela 6).(4,91)

Geralmente não são observadas erupções cutâneas, no entanto situações de rash eritematoso e maculopapular, sobretudo ao nível do tronco e membros superiores, podem ocorrer em pacientes com MI erroneamente tratados com antibióticos β -lactâmicos, principalmente com Ampicilina, situações essas decorrentes de uma hipersensibilidade transitória a penicilinas induzida pela desregulação imunológica que acompanha o estadió agudo da infeção (ver figura 1).(4,91)

A MI é uma síndrome autolimitada e benigna, em que maioria dos sintomas apresenta uma duração média de 10 dias, no entanto a fadiga e a linfadenopatia cervical tendem a persistir por mais de 3 semanas.(4,7,92)

Tabela 6: Frequência dos sinais e sintomas descritos na Mononucleose Infecciosa.

Adaptado de (9,14,91,93).

Sinais e sintomas	Frequência (%)
Febre	60-90
Faringite	>90
Linfadenopatia cervical	>90
Fadiga	70
Mialgias	50
Cefaleias	50
Anorexia	50
Esplenomegalia	50
Hepatomegalia	<10
Hepatite	75
Desconforto abdominal	15
Náuseas e vômitos	20
Edema bilateral da pálpebra superior	10
Rash eritematoso e maculopapular	5-10



Figura 1: Manifestações clínicas na Mononucleose Infeciosa.

Adaptado de (94–97).

Legenda: 1 – Linfadenopatia cervical posterior. 2 – Rash eritematoso e maculopapular decorrente da administração de Ampicilina. 3 – Edema da pálpebra superior (sinal de Hoagland). 4 – Faringite exsudativa com edema das amígdalas e da úvula.

8.2. Manifestações Clínicas das Síndromes Mononucleósicas

Embora possa existir, mediante a sintomatologia específica anteriormente mencionada, uma suspeita de MI por EBV, deve considerar-se a hipótese de outros possíveis agentes etiológicos (ver capítulo 4.2) que, embora menos frequentes, mimetizam sinais e sintomas característicos da MI, apresentando-se como síndromes mononucleósicas.(3,44)

Na tabela 7 encontram-se descritos os diferentes agentes etiológicos responsáveis pela manifestação destas síndromes mononucleósicas, a percentagem em que estas ocorrem, bem como os respetivos sinais e sintomas associados.

Tabela 7: Manifestações clínicas das Síndromes Mononucleósicas.

Adaptado de (3,44,84).

Etiologia	Patologia Associada	Apresentação de síndrome mononucleósica (%)	Sinais e sintomas
Citomegalovírus	Síndrome mononucleósica	10	Faringite; fadiga; mal-estar; cefaleias; linfadenopatia cervical moderada; esplenomegalia; hepatite com ausência de icterícia; rash não específico ocasional.
Herpesvírus Humano Tipo 6	Roseola infantum (Exantema súbito)	9	Febre prolongada; mialgias; cefaleias; dor abdominal; linfadenopatia cervical; rash maculopapular; pápulas vermelhas e erosões do palato mole.
Herpesvírus Simplex Tipo 1	Herpes labial Infecção primária	6	Febre; cefaleias; mialgias; faringite exsudativa; linfadenopatia cervical prolongada; gengivostomatite herpética.
Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1	Síndrome retroviral aguda	≤ 2	Febre; faringite; mialgias; náuseas; cefaleias; linfadenopatia cervical, axilar e occipital; distúrbios gastrointestinais; rash maculopapular; ulcerações mucocutâneas genitais e orais.
Adenovírus	Infeção do trato respiratório superior	≤ 1	Faringite; coriza; febre; mal-estar; linfadenopatia cervical.
<i>Streptococcus pyogenes</i> β -hemolíticos do grupo A	Faringite estreptocócica	3-4	Faringite com edema das amígdalas e úvula; petéquias no palato ocasionais; febre; cefaleias; mal-estar; linfadenopatia cervical anterior.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose	≤ 3	Febre; mal-estar; cefaleias; mialgias; rash maculopapular; hepatoesplenomegalia; linfadenopatia cervical.
Reações adversas medicamentosas	Síndrome DRESS	Muito raro	Febre; rash cutâneo generalizado; linfadenopatia; envolvimento multiorgânico sobretudo hepático.

9. Complicações

A MI é, geralmente, uma doença benigna e autolimitada com resolução espontânea em poucas semanas, sem sequelas aparentes. No entanto, apesar de raras em indivíduos imunocompetentes, são várias as complicações graves e potencialmente fatais decorrentes da infecção aguda por EBV, complicações estas que envolvem uma multiplicidade de órgãos e sistemas.(4,7,9)

Devido à sua importância clínica, no presente capítulo, referem-se detalhadamente as potenciais complicações associadas à MI, descritas na literatura.

9.1. Rutura Esplénica

A esplenomegalia, evidente na ultrassonografia, se não mesmo na apalpação, ocorre em cerca de 50% dos casos de MI.(98)

A infiltração linfocitária verificada causa o alongamento da cápsula esplénica, enfraquecimento das trabéculas e aumento da polpa esplénica. Não somente se verifica o enfraquecimento da arquitetura esplénica, como uma diminuição da proteção da caixa torácica, sendo que a combinação destes fatores predispõe a rutura esplénica espontânea ou por trauma.(10,98)

O primeiro caso de rutura esplénica espontânea como complicação da MI foi relatado em 1941.(98)

Caracteriza-se por dor abdominal localizada no quadrante superior esquerdo potenciada pela inspiração profunda com irradiação até ao ombro, podendo mesmo evoluir para choque hipovolémico.(99)

A maioria das lesões ocorre nas 3 semanas iniciais da doença e, embora rara, com uma incidência inferior a 0,5%, apresenta-se como uma das complicações mais preocupantes e potencialmente fatais, sobretudo em atletas envolvidos em desportos de contacto que coloquem o tórax ou abdómen em risco de trauma ou em atividades associadas a aumento da pressão intra-abdominal.(7,10,98–100)

Embora não existam *guidelines* estabelecidas para a MI, muito devido à variabilidade individual e à dificuldade em estabelecer o início da doença, vários estudos recomendam o

afastamento dos atletas da prática desportiva pelo menos durante 3 a 4 semanas e que só retomem posteriormente a sua a sua atividade de forma leve e moderada, após resolução completa dos sinais e sintomas agudos da MI.(9,10,99,100)

Recomenda-se, ainda, que os atletas com MI que pretendam regressar precocemente à sua atividade realizem ultrassonografia abdominal para garantir a ausência de esplenomegalia.(100)

9.2. Complicações Hematológicas

As alterações hematológicas apresentam-se como as complicações agudas mais comumente observadas, ocorrendo em pelo menos 1% dos indivíduos com MI.(7,9,100)

Destas destacam-se a anemia hemolítica, em cerca de 3% dos casos, com início geralmente na segunda semana de doença e duração de 4 semanas, e trombocitopenia, com uma incidência destacada em 25-50% dos doentes.(7,100)

Algumas complicações raras, descritas na literatura, incluem situações graves como anemia aplásica, com manifestação 3 a 4 semanas após o início da doença, pancitopenia, agranulocitose e neutropenia acentuada.(7,100)

9.3. Complicações Respiratórias

O comprometimento das vias aéreas e sintomas respiratórios progressivos, em pelo menos 1-5% dos casos de MI, constitui uma causa relevante de hospitalização.(7,88)

A obstrução das vias aéreas superiores, devido a inflamação orofaríngea e faringite estreptocócica concomitante apresentam-se como as complicações mais comuns, enquanto que casos de pneumonia intersticial são descritos em menor percentagem.(4,9,101)

9.4. Complicações Neurológicas

São inúmeros os distúrbios neurológicos descritos como complicações associadas à MI, ocorrendo em cerca de 1-5% dos casos, destacando-se a meningoencefalite com rigidez da nuca como a complicação neurológica mais frequente.(4,9,100)

No entanto, embora seja menos comum, são ainda referidas na literatura a ocorrência de situações como convulsões, ataxia, neurite ótica, perda auditiva sensorial súbita, paralisia facial idiopática, hemiplegia e distúrbios do sono.(7,100,101)

Podem ainda advir da doença aguda, patologias como Síndrome de Guillain-Barré ou Síndrome de Reye.(7,101)

9.5. Infecção Crônica Ativa pelo Vírus Epstein-Barr

Descrita pela primeira vez no final da década de 1940, a infecção crônica ativa pelo EBV (CAEBV) é uma doença rara, na qual os indivíduos são incapazes de controlar a replicação viral, na ausência de uma imunodeficiência subjacente conhecida.(9,14,92)

A patogénese da CAEBV permanece mal definida, no entanto, a proliferação de células T e células NK constitui uma característica proeminente.(14)

A CAEBV é atualmente definida como uma infecção persistente e progressiva com duração de pelo menos 3 meses, que se desenvolve após a infecção primária por EBV, que se caracteriza pela presença de altas cargas virais no sangue periférico e infiltração de células T positivas para EBV, de células NK e, com menor frequência, de células B nos órgãos e tecidos.(4,5,9,92)

Os doentes geralmente apresentam sintomatologia crônica ou recorrente semelhante à MI como febre, linfadenopatia, esplenomegalia e hepatite que, com o passar do tempo, evolui para um quadro de imunodeficiência progressiva; esta, se não controlada, conduz ao aparecimento de infecções oportunistas e outras complicações potencialmente fatais como hemofagocitose, linfomas e falência multiorgânica.(5,14,92)

Apesar da sua reduzida incidência, a taxa de morbilidade e mortalidade por CAEBV é elevada, sendo o transplante de células estaminais hematopoiéticas o único tratamento eficaz comprovado.(14,92)

9.6. Síndrome Linfoproliferativa Ligada ao Cromossoma X Tipo 1

A síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossoma X tipo 1 (XLP1) é uma doença hereditária recessiva rara, associada ao desenvolvimento de MI grave e fatal em rapazes, devido a uma resposta imunitária celular deficiente.(7,14,102)

Estima-se a sua ocorrência em cerca de 1 em 1 000 000 de homens em todo o mundo.(102)

A causa desta síndrome passa por uma mutação no gene humano *SH2D1A* que codifica a proteína 1A do domínio SH2, associada à molécula de sinalização de ativação de linfócitos (SLAM), comumente conhecida como SAP (SLAM-associated protein).(4,7,14,102) Assim, em indivíduos com XLP1 verifica-se uma resposta imunológica descontrolada, com linfoproliferação desordenada e anormal, em resposta à infeção por EBV, bem como o impedimento da ação das células NK e consequente comprometimento do controlo da infeção viral.(7,102)

Aproximadamente em dois terços dos indivíduos afetados, a infeção primária por EBV acaba por ser fatal, como resultado da linfoproliferação disseminada que desencadeia o desenvolvimento de uma síndrome hemofagocítica com envolvimento multiorgânico, complicação esta discutida abaixo em maior detalhe.(7,102)

9.7. Síndrome Hemofagocítica

A síndrome hemofagocítica, também designada como Linfohistiocitose Hemofagocítica (HLH) é uma histiocitose rara, não maligna mas grave e rapidamente progressiva, que se caracteriza por um quadro de inflamação generalizada, associada à secreção descomedida de citocinas pró-inflamatórias e ativação descontrolada de linfócitos T e macrófagos, afetando sobretudo a medula óssea, baço, nódulos linfáticos e sistema nervoso central.(4,88,103)

A base da designação desta síndrome passa pela presença de hemofagócitos, macrófagos ativados na medula óssea, que se traduz numa intensa fagocitose de outras células hematopoiéticas.(103)

De acordo com a etiologia de base, a HLH pode ser primária, conhecida como HLH familiar, ou secundária, geralmente induzida por doenças reumatológicas, neoplasias ou agentes infecciosos.(88,103)

A infecção por EBV é considerada a principal causa da ocorrência de casos graves de HLH associada a vírus, muitas vezes associada a imunodeficiências primárias, como a XLP1, podendo, no entanto, constituir por si só o evento desencadeante, mesmo na ausência de uma condição genética identificada.(4,7)

No exame objetivo, os sinais mais frequentes são febre, hepatoesplenomegalia e linfadenopatias generalizadas, complicadas pela presença de infiltrados pulmonares, manifestações mucocutâneas variadas (como exantema, eritrodermia, edema, petéquias, púrpura, equimoses e hemorragia das mucosas), citopénias, sintomas neurológicos (que incluem cefaleias, letargia, irritabilidade, desorientação, ataxia, neuropatia periférica sensitiva e motora, convulsões e coma) e disfunção hepática, com um curso fulminante de falência multiorgânica.(7,103)

9.8. Outras Complicações

Outras complicações agudas decorrentes da infecção por EBV, embora raras, incluem ainda pericardite e miocardite, rabdomiólise, pancreatite, hepatite, conjuntivite, estomatite e nefrite.(100,101)

São ainda descritas complicações psicológicas, como distorção perceptual dos tamanhos, formas e relações espaciais, conhecida como “Síndrome da Alice no País das Maravilhas” ou metamorfopsia.(7,100)

10. Diagnóstico

O diagnóstico de MI constitui um desafio clínico, dada a diversidade de condições que simulam um quadro clínico de MI.(3,11,104)

O aspeto acima mencionado enfatiza a importância de uma abordagem sistemática que permita confirmar a presença ou ausência de MI aquando da suspeita clínica, de modo a que possam ser tomadas as devidas medidas de controlo ou terapêuticas, específicas a cada caso.(104)

Apesar do exame físico poder revelar sinais e sintomas inespecíficos, torna-se imprescindível para um correto diagnóstico a recolha de uma anamnese o mais completa possível. No entanto, o diagnóstico definitivo de infeção primária por EBV depende da realização de exames laboratoriais complementares apropriados.(3,14,104)

10.1. Exame Físico e Anamnese

A MI deve ser suspeitada em indivíduos, especialmente adolescentes e jovens adultos, que apresentem um quadro clínico de doença aguda caracterizado por dor de garganta, linfadenopatia cervical, febre e fadiga.(4)

No entanto, segundo um relatório publicado por *Grotto, I., et al*, a tríade clássica de febre, faringite e linfadenopatia apresenta uma sensibilidade de 68,2% e uma especificidade de 41,9% para infeção por EBV, pelo que por si só não define um diagnóstico.(14,105)

Ainda assim, determinados sinais clínicos potencialmente associados, tornam o diagnóstico mais provável, como é o caso da faringite exsudativa com presença de petéquias no palato, edema bilateral da pálpebra superior e a linfadenopatias cervical posterior simétrica, axilar e inguinal.(4,14,85)

Antes de iniciar uma avaliação laboratorial, no sentido de orientar para um correto diagnóstico, é de extrema relevância obter informação completa e abrangente do doente, nomeadamente histórico clínico e familiar, possível contacto com animais de estimação ou com qualquer pessoa doente, atividade sexual e realização de viagens recentes.(3,104)

10.2. Avaliação Laboratorial

O diagnóstico imperativo de MI depende da avaliação laboratorial, fundamental para a confirmação da etiologia da doença aguda manifestada.(11,100)

Deste modo, ao exame físico e avaliação do estado geral do doente, segue-se a realização de testes laboratoriais não específicos e testes serológicos específicos apropriados.(11,14)

10.2.1. Testes Não Específicos

10.2.1.1. Hemograma

Num quadro clínico de MI, o hemograma, fundamentalmente, revela leucocitose com um acentuado predomínio linfocítico, cuja contagem diferencial no esfregaço de sangue periférico é superior a 50%.(85,104,106)

Destaca-se a presença de linfócitos atípicos, que correspondem maioritariamente a linfócitos T CD8⁺ ativados em resposta às células B infetadas pelo EBV, correspondendo a pelo menos 10% dos leucócitos totais.(5,91,104)

Estas células atípicas apresentam uma variação notável de tamanho e forma, sendo linfócitos de maior dimensão, com núcleos lobulados e excêntricos, possuindo citoplasma abundante, vacuolizado e basófilo e indentações na membrana celular (ver figura 2).(104)

Apesar de característica, a linfocitose atípica, não constitui um critério patognomónico de MI, podendo potencialmente ser observada em diversos contextos clínicos como infeção por CMV, toxoplasmose, infeção aguda por HIV e reações medicamentosas. Perante dúvida diagnóstica entre uma faringite estreptocócica e infeção pelos agentes anteriormente mencionados, o hemograma apresenta-se como um teste diagnóstico útil para o médico.(5,106,107)

Ainda que benignas e autolimitadas, podem também ser observadas alterações como neutropenia leve, em cerca de 60-90% dos casos, e trombocitopenia leve a moderada, com contagem inferior a 140 000 plaquetas/mm³, em 50% dos doentes.(5,91,107)

Note-se que, muitas destas características apenas se tornam evidentes no hemograma após a primeira semana da doença, pelo que o diagnóstico pode ser dificultado em fases precoces da apresentação clínica.(107)

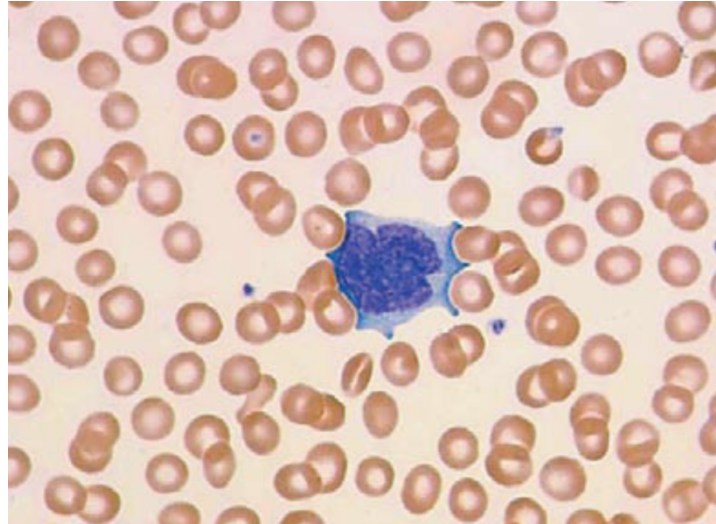


Figura 2: *Linfócito atípico presente no esfregaço de sangue de um paciente com mononucleose infecciosa.*

Adaptado de (100)

10.2.1.1. Testes de Função Hepática

Em média, 80% dos indivíduos com MI apresenta alteração da função hepática durante os estadios iniciais da infecção.(14,108)

As aminotransferases ALT, especialmente, e AST encontram-se elevadas, atingindo valores duas a três vezes superiores ao limite máximo de referência, com um pico na segunda semana da doença e normalização num período de 3 a 4 semanas.(14,107)

10.2.1.2. Pesquisa de Anticorpos Heterófilos – Monoteste

Os anticorpos heterófilos estão presentes em 80-90% dos indivíduos com sintomas clínicos e hematológicos de MI.(85)

Devido à rapidez, praticidade e baixo custo, a sua pesquisa constitui o método diagnóstico inicial padrão, aquando da suspeita clínica de MI.(9,85)

Definidos como tendo a capacidade de reagir a certos antígenos, bastante diferentes e filogeneticamente não relacionados, os anticorpos heterófilos são imunoglobulinas (Igs) da classe M (IgM) produzidos durante a infecção primária aguda pelo EBV, dirigidos contra eritrócitos de mamíferos, como carneiros, equinos e bovinos.(3,5,9,14,109)

Atualmente, o método mais utilizado para a detecção destes anticorpos é o Monoteste, que se encontra comercialmente disponível.(5,10,110) Este teste é baseado num ensaio de aglutinação em látex que utiliza eritrócitos de equinos como substrato primário; na presença de anticorpos heterófilos específicos, produzidos pelo sistema imunitário em resposta ao EBV presente no sangue do doente, verifica-se a agregação da amostra, sinalizando assim uma reação de aglutinação positiva.(109,110) Esta reação foi pela primeira vez descoberta e aplicada ao diagnóstico da MI, em 1932, por *Paul e Bunnell* (Teste de Paul-Bunnell), com a observação de que os anticorpos associados à MI aglutinavam eritrócitos de carneiro, sendo mais tarde o método modificado por *Davidsohn* (Teste de Paul-Bunnell-Davidson), tornando-o progressivamente mais específico e sensível.(93) Presentemente, o ensaio de aglutinação em látex apresenta uma sensibilidade reportada de 85% e uma especificidade próxima de 100%.(5,85,110)

Apesar da alta sensibilidade e especificidade, o teste de pesquisa de anticorpos heterófilos apresenta várias limitações.(9,14,28)

Primeiramente, os anticorpos heterófilos desenvolvem-se nos primeiros 7 dias após o início da doença, atingindo o seu pico entre 2 a 5 semanas, pelo que a taxa de falsos negativos é de cerca de 25% durante a primeira semana da doença, quando os níveis de anticorpos estão abaixo do limite de detecção.(3) A sensibilidade do teste vai assim aumentando ao longo do tempo, com diminuição consequente da taxa de falsos negativos, para 10 % e 5%, na segunda e terceira semanas da doença, respetivamente.(111)

Outra das limitações prende-se com o facto de aproximadamente 40% das crianças, com idade inferior ou igual a 4 anos, não desenvolverem anticorpos heterófilos durante a infecção primária pelo EBV, podendo, deste modo, perder-se o diagnóstico com base num resultado falsamente negativo.(5,9,14)

É de notar que os anticorpos heterófilos não são específicos da MI, podendo estar presentes em infecções causadas por diferentes agentes etiológicos, doenças autoimunes e malignidades. Resultados falsamente positivos foram relatados em casos de toxoplasmose, malária, infecção primária por HIV, leucemias e linfomas.(3,9)

Para além do mais, os anticorpos em questão podem persistir por mais de 12 meses e, portanto, a sua presença nem sempre é diagnóstico de uma infeção aguda pelo EBV.(14)

Apesar de constituir um teste diagnóstico de elevada especificidade e sensibilidade em adolescentes e adultos, particularmente a partir da terceira semana da doença, segundo o CDC não é recomendado o uso exclusivo do Monoteste para diagnóstico de MI.(112) Cerca de 10% dos doentes com MI são persistentemente heterófilos negativos, pelo que na presença de suspeita clínica e resultado negativo no teste de pesquisa, devem ser realizados testes serológicos mais específicos para o EBV.(3)

10.2.2. Testes Específicos

10.2.2.1. Detecção de Anticorpos Específicos do Vírus Epstein-Barr

Testes serológicos específicos, a partir dos quais se deteta a presença de anticorpos dirigidos contra antígenos específicos para o EBV no sangue do doente, embora mais complexos e dispendiosos, constituem o método preferencial para um diagnóstico definitivo de MI, sobretudo em indivíduos com elevada suspeita clínica, porém com um resultado negativo para a presença de anticorpos heterófilos.(5,11,107)

Geralmente, em indivíduos imunocompetentes, são necessários títulos de três anticorpos diferentes, nomeadamente, VCA IgM, VCA IgG e EBNA-1 IgG para confirmação de um diagnóstico de MI.(5,11) O perfil de anticorpos presentes permite, ainda, confirmar infeções prévias ao EBV e determinar a suscetibilidade a futuras infeções.(9,14,113)

A resposta humoral ao complexo VCA é tipicamente desenvolvida em fases precoces, no início dos sintomas clínicos, e envolve duas classes de imunoglobulinas – IgM e IgG.(5,11)

Os anticorpos anti-VCA IgM são produzidos transitoriamente, desaparecendo ao fim de poucas semanas, podendo ocasionalmente permanecer até 3 meses, sendo a sua presença indicadora de infeção primária recente.(5,7,11) No entanto, são descritas algumas limitações que interferem na interpretação precisa dos resultados, pois embora presentes em 75% dos indivíduos com MI, alguns adultos e crianças apresentam resultados negativos para a presença de anticorpos anti-VCA IgM, bem como reatividade cruzada com outras infeções antigenicamente relacionadas, especialmente infeção por CMV.(9,11)

Já a resposta IgG dirigida ao VCA, geralmente atinge o pico mais tardiamente na fase aguda, diminuindo ligeiramente ao longo de várias semanas e meses, persistindo, no entanto, em títulos relativamente estáveis por toda a vida.(7,9) Deste modo, um resultado positivo isolado para a presença de anticorpos anti-VCA IgG, não constitui diagnóstico de infecção aguda por EBV, contudo é considerado o melhor teste único para indicação de infecção prévia, uma vez que todos os indivíduos infetados por EBV produzem anticorpos anti-VCA IgG.(1,11,113)

A presença de anticorpos anti-EBNA-1 IgG constitui um marcador tardio da infecção, de facto estes aparecem cerca de 3 a 6 meses após o início da doença e persistem em níveis detetáveis por toda a vida.(7,11) Assim, a deteção de anticorpos anti-EBNA-1 IgG exclui infecção primária recente por EBV e indica infecção prévia, ainda assim com menor precisão do que a presença de anticorpos anti-VCA-IgG, em virtude de não se desenvolverem em cerca de 5-10% dos indivíduos infetados, e em percentagens ainda mais relevantes em pacientes imunocomprometidos.(9,11)

É de notar, que anticorpos anti-EA Igs, anticorpos dirigidos a proteínas precoces do ciclo lítico, tendem a aparecer em associação com o pico de resposta IgM, tornando-se indetetáveis 3 a 6 meses após o início da MI, não obstante, não constituem indicação de infecção aguda por EBV, pois apenas são detetados em cerca 60-80% dos doentes, podendo mesmo ser encontrados em 20% dos indivíduos saudáveis com infecção prévia ao EBV.(8,11) Títulos elevados de anticorpos anti-EA Igs são observados sobretudo em indivíduos imunocomprometidos, pacientes com linfoma de Burkitt e em casos de carcinoma nasofaríngeo, possivelmente devido a reativação viral.(1,5)

Assim, considera-se o diagnóstico de infecção aguda por EBV, em doentes com resultado serológico positivo para a presença de anticorpos anti-VCA IgM e anti-VCA IgG, com ausência de anticorpos anti-EBNA-1 IgG.(5,28) Por sua vez, a presença de anticorpos anti-EBNA-1 IgG e anti-VCA IgG, é indicativo de infecção antiga por EBV (ver tabela 8).(7,28)

Tabela 8: Relação entre a presença de anticorpos específicos para EBV e o estadio da infecção em indivíduos imunocompetentes.

Adaptado de (1,9).

Estadio da infecção	Tempo decorrido após início dos sintomas	VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG
Suscetível	-	-	-	-
Infeção aguda	0-3 semanas	+	+/-	-
Infeção subaguda	4 semanas - 3 meses	+	+	-
Covalescência	4-6 meses	-	+	+/-
Infeção prévia	> 6 meses	-	+	+

10.2.2.2. Teste de Avidéz das IgG

Em geral, o diagnóstico de MI em indivíduos imunocompetentes é passível de ser estabelecido pela deteção dos diferentes anticorpos específicos para o EBV, mencionados anteriormente.(11) No entanto, quando os resultados não são interpretáveis devido a alta variabilidade e reatividade cruzada nas respostas sorológicas, principalmente referentes aos anticorpos anti-VCA, não sendo possível distinguir claramente o estadio da infecção, torna-se necessária a avaliação de diferentes parâmetros para auxiliar na confirmação do diagnóstico suspeito.(1,11)

O teste da avidéz de IgG permite avaliar a grau de maturação das IgG e, assim, estimar a duração da infecção primária e diferenciar infecção aguda de infecção passada.(11,28)

Este método baseia-se no princípio de que, durante a fase aguda da infecção por EBV, a força de ligação dos anticorpos anti-EBV IgG aos seus antígenos alvo não é tão elevada quando comparada à força e rigidez da ligação após o término da infecção aguda, verificando-se o aumento da avidéz das IgG à medida que a resposta imune amadurece.(11,28)

Anticorpos de baixa avidéz podem ser dissociados do seu alvo pela exposição a ureia ou a outro agente caotrópico.(1) Deste modo, como o grau de dissociação depende da avidéz dos anticorpos, a diferença entre a quantidade de anticorpos anterior à exposição e posterior é avaliada para determinar a força de avidéz.(11,28)

Em relação aos anticorpos anti-VCA IgG, foi relatado que a avidéz é baixa nas amostras colhidas durante as primeiras 12 semanas após o início dos sintomas, indicando infecção recente; com o passar do tempo, à medida que ocorre a sua maturação, a avidéz torna-se elevada, sendo representativa de infecção passada.(28)

A avaliação da avididade das IgG, constitui um parâmetro confiável na confirmação da infecção primária por EBV em indivíduos com MI com anticorpos anti-VCA IgM indetectáveis, bem como no diagnóstico diferencial.(11) Contudo, a variabilidade individual da taxa de maturação dos anticorpos e o facto de não poder ser aplicado em recém-nascidos, devido à presença de anticorpos maternos, representam limitações inerentes ao método que devem ser consideradas.(11,28)

10.3. Diagnóstico Diferencial

Apesar da MI por EBV ser geralmente uma doença autolimitada em indivíduos imunocompetentes, o diagnóstico preciso é da maior importância, devido ao facto de diversas condições patológicas, que carecem de prontidão de diagnóstico e cuidados clínicos específicos, poderem mimetizar a sua apresentação clínica, sendo que um diagnóstico de MI prematuro pode incorrer no risco de uma orientação clínica errónea com consequências graves para o doente.(113)

Para um diagnóstico definitivo, os critérios de *Hoagland*, indicam que em pacientes com suspeita clínica de MI e pelo menos 50% de linfócitos e 10% de linfócitos atípicos, o diagnóstico deve ser confirmado por um teste serológico positivo.(8)

Deste modo, é apresentado na figura 3 um algoritmo para orientação do diagnóstico laboratorial diferencial entre MI e Síndromes Mononucleósicas heterófilas-negativas.

A triagem inicial para o quadro consistente com MI deve incluir um hemograma completo, com contagem diferencial de leucócitos e um teste de pesquisa de anticorpos heterófilos (Monoteste).(3,85)

Na presença de linfocitose marcada (pelo menos 50% dos leucócitos totais) e linfocitose atípica (pelo menos 10% dos leucócitos totais) e resultado positivo para a pesquisa de anticorpos heterófilos, considera-se o quadro clínico altamente sugestivo de MI.(8)

Por sua vez, na presença de um resultado negativo na pesquisa de anticorpos heterófilos e hemograma compatível com os critérios de *Hoagland*, devem ser realizados testes serológicos específicos para o EBV (pesquisa de anticorpos anti-VCA IgM).(8,85) Estes, se positivos, confirmam MI induzida por EBV, heterófila negativa. Por outro lado, na ausência de anticorpos anti-VCA IgM, devem ser solicitados testes serológicos de diagnóstico específicos para as segundas maiores etiologias virais de síndromes mononucleósicas – CMV e HHV-6.

Resultados negativos devem conduzir a uma reavaliação dos sintomas e da história do doente, considerando as restantes etiologias menos comuns.(3,8)

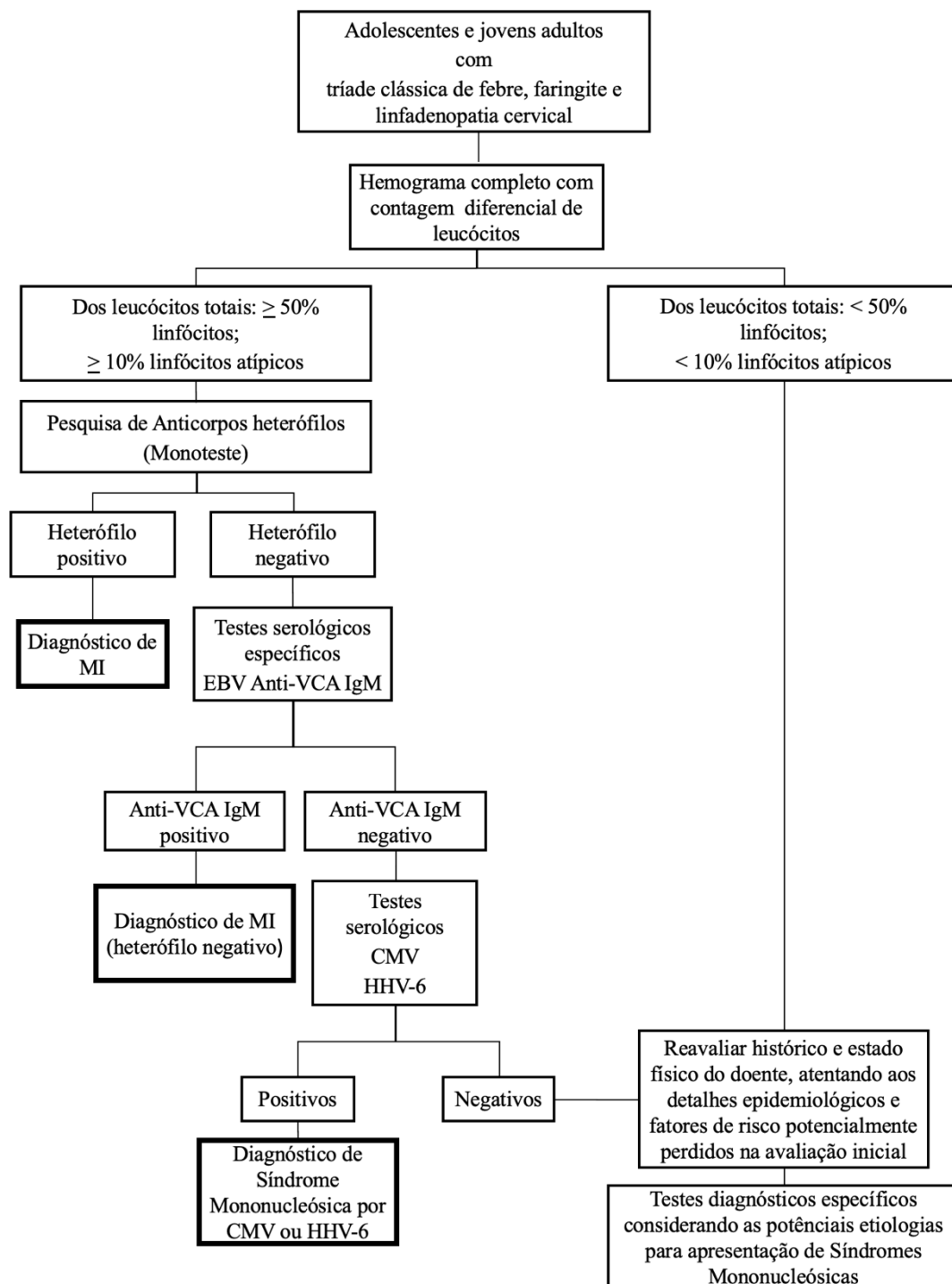


Figura 3: Algoritmo para o diagnóstico diferencial entre Mononucleose Infeciosa e Síndromes Mononucleósicas

Adaptado de (3,8,85).

11. Terapêutica

A infecção primária por EBV traduz-se, geralmente, numa doença autolimitada, com resolução em poucas semanas e, como tal, raramente requer mais do que terapêutica de suporte, não existindo, atualmente, um tratamento específico aprovado para a MI.(4,10,91)

O controlo da MI não complicada inclui, assim, medidas farmacológicas, fundamentalmente de carácter sintomático, e medidas não farmacológicas que visam sobretudo prevenir complicações.(7,14,104)

11.1. Medidas Farmacológicas

As opções terapêuticas farmacológicas visam essencialmente o controlo dos principais sintomas associados à MI e incluem, principalmente, fármacos analgésicos e antipiréticos, bem como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).(5,14,104)

11.1.1. Analgésicos

O controlo da dor é manifestamente importante nos primeiros estadios de MI.(14)

Fármacos analgésicos e antipiréticos como o paracetamol e o ácido acetilsalicílico, bem como AINEs, como o ibuprofeno, são recomendados sobretudo para controlo de sintomas como febre, cefaleias, mialgias e dor de garganta.(14,91)

O paracetamol, apesar de apropriado, deve ser utilizado de forma criteriosa devido a potenciais complicações hepáticas, pela associação da sua hepatotoxicidade inerente com a elevação das transaminases hepáticas verificada na MI.(10,91,104) Ainda assim, o paracetamol mostra-se como opção terapêutica preferencial em relação à aspirina.(14)

A aspirina encontra-se contraindicada em crianças com idade inferior a 12 anos, pelo risco de ocorrência de Síndrome de Reye.(10,91) Já em adultos, embora mais segura, a sua administração encontra-se contraindicada em pacientes com discrasias sanguíneas importantes, dada a sua atividade inibitória sobre a agregação plaquetária, aumentando potencialmente o risco de hemorragias em doentes com trombocitopenia.(10,104)

11.1.2. Corticosteróides

O papel dos corticosteróides no tratamento da MI é controverso, não existindo evidências suficientes para recomendar a sua utilização na MI não complicada.(9,14,91)

Além do mais, a sua ação imunossupressora, com potencial aumento da suscetibilidade a infeções secundárias, constitui um risco associado à utilização dos corticosteróides, pelo que vários autores afirmam que a terapêutica com corticosteróides não deve ser instituída rotineiramente em casos de MI.(7,10,91)

Assim, riscos e benefícios do uso de corticosteróides devem ser tidos em consideração, e a sua utilização deve ser restrita aos casos de MI com apresentação exuberante, incluindo obstrução das vias áreas por marcada hipertrofia das amígdalas e complicações graves da MI, como anemia hemolítica, trombocitopenia e hepatite.(4,10,14) No entanto, não existem dados controlados que mostrem eficácia para tais indicações, sendo o seu uso *off-label*.(7,91)

11.1.3. Antibióticos

Sendo a MI uma infeção de carácter viral, a administração de antibióticos não apresenta qualquer valor terapêutico na MI não complicada.(104)

Porém, aproximadamente 30% dos doentes com MI, mostram evidências de coinfeção por GABHS.(5) Em tais circunstâncias, deve ser instituída terapêutica antimicrobiana apropriada, excetuando-se a ampicilina e amoxicilina que, recorde-se, podem desencadear uma situação de rash eritematoso e maculopapular em doentes infetados por EBV, com MI.(4,104)

11.1.4. Antivirais

Apesar de vários agentes antivirais mostrarem ser inibidores eficazes da replicação do EBV *in vitro*, nenhum foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) ou a Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da MI.(114,115)

O EBV codifica para uma DNA polimerase viral, tornando-o suscetível ao aciclovir e aos seus análogos, no entanto, o benefício clínico da sua utilização na MI permanece ainda incerto.(4,7,9)

É importante ressaltar que somente a forma linear do genoma do EBV é suscetível à ação destes fármacos antivirais, não exercendo estes quaisquer efeitos sob a forma latente circular.(114,115)

Neste âmbito, a eficácia do aciclovir no tratamento da MI não complicada tem sido avaliada em diversos ensaios clínicos controlados.(104) Em geral, o aciclovir diminui drasticamente a excreção viral orofaríngea, no entanto, quando a terapêutica é interrompida, esta retoma aos níveis iniciais. (91,104)É importante notar ainda que, o aciclovir não altera a evolução clínica da doença e não resulta em redução significativa da duração dos sintomas da MI, não se encontrando evidência clínica que suporte a sua utilização num cenário agudo de MI.(8,104,115)

Segundo *Gershburg et al.*(116), a ineficácia da terapêutica antiviral na MI pode ser atribuída ao facto da sintomatologia associada à doença aguda não ser consequência da replicação viral, mas sim da resposta imunológica gerada pelo hospedeiro.(91,115)

11.2. Medidas Não Farmacológicas

A sintomatologia associada a MI pode tornar-se bastante debilitante e a adoção de medidas não farmacológicas constitui uma parte fundamental para o alívio sintomático e consequente bem-estar do doente, promovendo a recuperação e prevenindo a ocorrência de potenciais complicações associadas a um quadro agudo de MI.(10,14)

11.2.1. Repouso

O repouso é indicado nos doentes com MI, embora o repouso absoluto (ficar de cama) não seja necessário.(14) Recomenda-se a continuação das atividades diárias normais, ajustadas consoante a tolerância individual ao exercício físico e de forma gradativa.(7,10)

Como já foi referido, a prática de desportos de contacto ou exercício físico extenuante encontra-se contraindicada nas primeiras três semanas após o início da doença, pelo risco de rutura esplénica ou progressão para sintomas mais crónicos como a fadiga.(7,10)

11.2.2. Alimentação

A manutenção de uma nutrição adequada é fundamental; no entanto, pode constituir um desafio, na medida em que grande parte dos pacientes apresenta anorexia e alguma limitação ao nível da deglutição, derivada da dor e desconforto associado à faringite.(14,86)

Assim, deve ser adotada uma dieta variada, equilibrada e rica do ponto de vista nutricional, com vista a reforçar o sistema imunitário e promover a recuperação do doente.(86)

A escolha de refeições leves e alimentos moles de fácil digestão e deglutição, como sopas, iogurtes, batidos de frutas e gelados mostra-se vantajosa.(14,86)

São também desaconselhados alimentos ácidos, salgados e condimentados, que podem potenciar e agravar a dor e desconforto.(86)

11.2.3. Hidratação

A ingestão de líquidos, preferencialmente água, é de extrema importância, principalmente em estados febris, de modo a prevenir complicações como a desidratação.(14,86)

Alternativamente, os chás constituem também uma excelente fonte de hidratação, sendo especialmente aconselhado, o chá verde, devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.(86)

12. Prevenção

12.1. Vacinação

Atualmente, não existe no mercado uma vacina profilática para o EBV.(1,117)

Dada a variedade de complicações e malignidades associadas á infecção por EBV, o desenvolvimento de uma vacina profilática tem sido uma prioridade para os diversos investigadores versados nesta área.(118,119)

Sabe-se que as neoplasias associadas ao EBV são responsáveis pela morte de aproximadamente 143 000 indivíduos por ano, sendo que os carcinomas gástricos e nasofaríngeos são os que mais contribuem para este número. Deste modo, o Instituto Nacional de Saúde (NIH), nos EUA, recomendou que os ensaios clínicos se devam focar, maioritariamente, na prevenção da MI e nas malignidades associadas ao EBV.(118,120)

Nesta temática, o trabalho efetuado para o desenvolvimento de uma vacina profilática tem recaído, sobretudo, na glicoproteína viral 350 (gp350). Esta glicoproteína é a mais abundante, tanto na superfície dos viriões, como nas células infetadas pelo EBV.(9,117)

O primeiro ensaio clínico de fase I, de uma vacina indutora de anticorpos neutralizantes dirigidos contra a gp350, foi conduzido na China, em 1995. Desde então, poucos foram os progressos e desenvolvimentos verificados.(1,9,14)

No total, três vacinas profiláticas, com base na gp350, foram testadas nos humanos e, apesar de todas provarem ser moderadamente imunogénicas, nenhuma foi eficaz em produzir uma imunidade esterilizante. No entanto, provaram ter impacto a nível sintomático, visto que demonstraram reduzir os casos de MI.(4,118)

Apesar do desenvolvimento de uma vacina profilática eficaz para o EBV apresentar perspectivas promissoras, várias são os obstáculos que carecem de ser ultrapassados, dos quais se destacam a ausência de um modelo animal adequado e a falta de conhecimento de uma dose e adjuvante apropriados.(1) Permanece também ainda incerto, se uma vacina visando exclusivamente a gp350 é, ou não, suficiente para prevenir doenças relacionadas com o EBV, decorrendo atualmente investigações neste âmbito.(117,120)

É de salientar a importância da realização de mais estudos nesta temática, na medida em que o desenvolvimento de uma vacina profilática para o EBV, constitui um benefício clínico

significativo, sobretudo em indivíduos imunocomprometidos, onde a infecção por EBV pode ser fatal.(1)

12.2. Limitar a Exposição ao EBV

Evitar a exposição ao EBV mostra-se praticamente impossível, como é refletido pela alta prevalência de anticorpos anti-EBV em indivíduos adultos, em todo o mundo.(9)

Assim, recomendam-se, na ausência de uma vacina profilática, a adoção de algumas medidas preventivas, imprescindíveis para limitar a exposição e disseminação viral.(9)

Neste contexto, as recomendações descritas passam por minimizar a exposição com a saliva de indivíduos infetados ou na presença de sinais e sintomas suspeitos, quer diretamente, evitando o contacto íntimo (beijo), como indiretamente, evitando a partilha de copos e talheres, e de objetos pessoais, como escovas de dentes.(8,10) Recomenda-se, também, a desinfecção de objetos potencialmente contaminados com secreções orofaríngeas, como os brinquedos das crianças.(9)

Contudo, tanto o longo período de incubação do EBV, que dificulta a deteção atempada da infecção, como o facto de indivíduos previamente infetados, continuarem a ser veículos de transmissão viral, meses após a resolução dos sintomas, constituem fatores que comprometem a eficácia das medidas mencionadas.(14)

13. Conclusões e Perspetivas Futuras

Como Mononucleose Infeciosa entende-se a síndrome clínica decorrente da infeção primária por EBV caracterizada por febre, faringite, linfadenopatia cervical e presença de linfócitos atípicos no sangue periférico, que ocorre tipicamente em adolescentes e jovens adultos. Contrariamente, patologias que mimetizam sinais e sintomas característicos da MI, porém de etiologia distinta, que não o EBV, são denominadas de Síndromes Mononucleósicas.

Embora menos frequentes, as Síndromes Mononucleósicas têm como etiologia diversos agentes infecciosos, dos quais se destacam o CMV, considerado o segundo maior agente causal, seguido do HHV-6. Muitas vezes, o quadro de faringite por GABHS pode confundir o diagnóstico. Alguns fármacos mostram também relação com o aparecimento de uma síndrome mononucleósica com linfocitose atípica, principalmente anticonvulsivantes e antibióticos.

A relação causal entre a MI e o EBV foi estabelecida em 1968 e, desde então, tem sido alvo de interesse por parte da comunidade científica.

Sabe-se, atualmente, que o EBV é um vírus com tropismo para as células epiteliais e células B de memória, cuja infeção reflete as diferentes fases do ciclo de vida do vírus.

As células B de memória são o reservatório para o EBV latente, no qual a expressão génica é altamente restrita para manter uma infeção vitalícia assintomática. Em contraste, as células epiteliais assumem-se como um importante local para o ciclo lítico do EBV, onde as partículas virais são propagadas e transmitidas, através da saliva, a indivíduos não infetados.

A resposta imunológica inata e adaptativa do hospedeiro, mostra-se fundamental no controlo da infeção viral, destacando-se o a resposta mediada pelas células NK e pelos linfócitos T CD8+ e CD4+. Por outro lado, acredita-se que a intensa resposta imunológica gerada seja responsável pelos principais sintomas associados à MI.

Em indivíduos imunocompetentes, a MI é geralmente uma doença benigna e autolimitada, com a resolução dos sintomas em poucas semanas, contudo pode originar complicações severas e potencialmente fatais, sobretudo em indivíduos imunocomprometidos. Embora raras em indivíduos imunocompetentes, destacam-se a rutura esplénica e complicações agudas a nível respiratório, hematológico e neurológico. A rutura esplénica constitui uma das maiores preocupações, sobretudo em atletas.

Note-se ainda que, apesar da persistência viral, a infeção por EBV não apresenta geralmente consequências patogénicas a longo prazo, porém, tem sido associada a várias

malignidades de origem epitelial e linfoide, como as PTLDs, o carcinoma da nasofaringe e o carcinoma gástrico, bem como ao desenvolvimento de doenças autoimunes.

O diagnóstico da MI constitui, muitas vezes, um desafio, sendo imprescindível um diagnóstico clínico e laboratorial, com vista a diferenciação de outras condições clínicas, mais graves e potencialmente fatais que, muitas vezes, exigem intervenção médica atempada e tratamento específico. Deste modo, o diagnóstico deve englobar o conhecimento da história clínica do doente e antecedentes pessoais, bem como a realização de testes laboratoriais, nomeadamente obtenção de um hemograma com contagem diferencial de leucócitos, pesquisa de anticorpos heterófilos e testes serológicos específicos para o EBV.

Não existe, atualmente, um tratamento específico aprovado para a MI, tratando-se essencialmente de uma terapêutica de suporte, cujas opções farmacológicas visam o controlo dos principais sintomas e incluem, principalmente, fármacos analgésicos e antipiréticos, bem como AINES.

A inexistência de uma vacina profilática para o EBV continua a constituir a realidade atual, apesar dos esforços demonstrados, são ainda muitas as dúvidas e questões que comprometem o desenvolvimento de uma vacina profilática eficaz.

Apesar de o EBV ter sido descoberto há mais de 50 anos, existem ainda várias lacunas e incertezas referentes ao tema em estudo, que carecem de mais investigação.

Primeiramente, é da maior relevância o desenvolvimento de novos modelos *in vivo* e *in vitro* que permitam colmatar as falhas de conhecimento existentes relativas à interação vírus-hospedeiro.

Em segundo lugar, a razão pela qual a infeção primária por EBV se manifesta, somente, de forma subclínica nas crianças e pré-adolescentes, é um tópico merecedor de especial atenção, assim como modo de transmissão viral nestes grupos etários, visto que a informação existente é inconclusiva e carece de maior evidência.

Por outro lado, sabe-se que a MI apresenta um longo período de incubação, que dificulta a deteção da doença, e que a excreção viral pela saliva pode permanecer por vários meses após a resolução dos sintomas, favorecendo a transmissão da mesma. Deste modo, torna-se crucial o desenvolvimento de uma vacina profilática para a infeção por EBV, de modo a diminuir a prevalência da infeção latente na população e, consequentemente, evitar o desenvolvimento de doenças associadas ao EBV.

Destaca-se, também, a ausência de recomendações e *guidelines* específicas para o tratamento e controlo da MI. A ausência de uma terapêutica antiviral específica, com

comprovado benefício clínico e o papel controverso dos corticosteróides limitam a intervenção farmacológica, sendo necessária a realização de novos ensaios clínicos neste âmbito, explorando novos potenciais alvos terapêuticos.

Em suma, a MI apresenta-se como uma doença de origem viral, com importância clínica, cujos sintomas se podem mostrar bastante debilitantes, comprometendo as atividades diárias do doente, com possibilidade de ocorrência de diversas complicações graves que, em certos grupos de risco, podem mesmo ser fatais.

Apesar de em 90% dos casos, o EBV ser o agente responsável pelo aparecimento desta síndrome clínica, quando um paciente apresenta resultados negativos nos testes serológicos específicos para o EBV, devem ser consideradas potenciais causas de quadros clínicos semelhantes, com recurso a testes confirmatórios, conduzidos por uma avaliação cuidadosa tanto do curso clínico do doente, como de potenciais fatores de risco.

Bibliografia

1. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol*. 2015;4(2).
2. Kessenich RC, Flanagan M. Diagnosis of infectious mononucleosis. *Nurse Pract*. 2015;40(8):13–6.
3. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *Am J Med*. 2007;120(10):1–8.
4. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HHJ. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390:211–40.
5. Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, Heymann WR. Epstein-Barr virus: Dermatologic associations and implications: Part I. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):1–19.
6. Guidry JT, Birdwell CE, Scott RS. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of oral cancers. *Oral Dis*. 2018;24(4):497–508.
7. Jenson HB. Epstein-Barr Virus. *Pediatr Rev Grove*. 2011;32(9):375–84.
8. Lennon P, Crotty M, Fenton EJ. Infectious Mononucleosis. *BMJ*. 2015;350:1–7.
9. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018;102(January):84–92.
10. Becker JA, Smith JA. Return to Play After Infectious Mononucleosis. *Sports Health*. 2014;6(3):232–8.
11. Ali NH, Abou-Saleh H, Smatti MK, Al-Sadeq DW, Pintus G, Nasrallah GK. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018;8(June).
12. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein–Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. *Jpn Dent Sci Rev*. 2017;53(3):95–109.
13. Ok CY, Li L, Young KH. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: From biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Exp Mol*

- Med. 2015;47(1):e132-14.
14. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary epstein-barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):193–209.
 15. Geng L, Wang X. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: Experimental and clinical developments. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14656–71.
 16. Shannon-Lowe C, Rowe M. Epstein Barr virus entry; Kissing and conjugation. *Curr Opin Virol.* 2014;4:78–84.
 17. Martorelli D, Muraro E, Merlo A, Turrini R, Faè DA, Rosato A, et al. Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for epstein-barr-virus-driven disorders. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:1–19.
 18. Picardi E, Lionetti C, Horner DS, Anastasiadou E, Ristori G, Salvetti M, et al. Geographic Population Structure in Epstein-Barr Virus Revealed by Comparative Genomics. *Genome Biol Evol.* 2016;8(11):3284–91.
 19. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus Strain Variation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;1:45–69.
 20. Jha HC, Pei Y, Robertson ES. Epstein-barr virus: Diseases linked to infection and transformation. *Front Microbiol.* 2016;7(1602):1–16.
 21. Hislop AD, Brooks JM, Rickinson AB, Long HM, Taylor GS. The Immunology of Epstein-Barr Virus–Induced Disease. *Annu Rev Immunol.* 2015;33(1):787–821.
 22. Stanfield BA, Luftig MA. Recent advances in understanding Epstein-Barr virus. *F1000Research.* 2017;6:1–10.
 23. Sathiyamoorthy K, Hu YX, Möhl BS, Chen J, Longnecker R, Jardetzky TS. Structural basis for Epstein-Barr virus host cell tropism mediated by gp42 and gHgL entry glycoproteins. *Nat Commun.* 2016;7(May):1–14.
 24. Ali AS, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, Jones IM. Epstein- Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. *Open Virol J.* 2015;9(1):7–28.
 25. Chesnokova LS, Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus infection mechanisms. *Chin J Cancer.* 2014;33(11):545–8.
 26. Tangye SG, Palendira U, Edwards ESJ. Human immunity against EBV—lessons from

- the clinic. *J Exp Med*. 2017;214(2):269–83.
27. Burnard S, Lechner-Scott J, Scott RJ. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring? *Mult Scler Relat Disord*. 2017;16(February):24–30.
 28. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012;1(1):31–43.
 29. Murata T. Encyclopedia of EBV-encoded lytic genes: An update. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:395–412.
 30. McKenzie J, El-guindy A. Epstein-Barr Virus Lytic Cycle Reactivation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;391:237–61.
 31. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1–9.
 32. Hammerschmidt W, Sugden B. Replication of Epstein-Barr viral DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(1):1–13.
 33. Styles C, Paschos K, White R, Farrell P. The Cooperative Functions of the EBNA3 Proteins Are Central to EBV Persistence and Latency. *Pathogens*. 2018;7(1):31.
 34. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(12):789–802.
 35. Kang MS, Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp Mol Med*. 2015;47(1):e131-16.
 36. Vranic S, Cyprian FS, Akhtar S, Al Moustafa A-E. The Role of Epstein-Barr Virus in Cervical Cancer: A Brief Update. *Front Oncol*. 2018;8(April):1–8.
 37. Cao Y. EBV based cancer prevention and therapy in nasopharyngeal carcinoma. *npj Precis Oncol*. 2017;1(1):1–4.
 38. Füst G. The role of the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of some autoimmune disorders — Similarities and differences. *Eur J Microbiol Immunol*. 2012;1(4):267–78.
 39. Jha H, Banerjee S, Robertson E. The Role of Gammaherpesviruses in Cancer Pathogenesis. *Pathogens*. 2016;5(1):18.
 40. Holmes D. The cancer-virus cures. *Nat Med*. 2014;20(6):571–4.
 41. Ocheni S, Olusina DB, Oyekunle A, Ibegbulam O. EBV-Associated Malignancies. *Open Infect Dis J*. 2010;4:101–12.
 42. Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, et al. Transcription

- factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet.* 2018;50(5):699–707.
43. Cao Y, M.Bode A, Li N, Li H, Liu S, Luo X, et al. Epstein-Barr virus lytic reactivation regulation and its pathogenic role in carcinogenesis. *Int J Biol Sci.* 2016;12(11):1309–18.
 44. Sarma S, Little DHW, Ali T, Jones E, Haider S. Cytomegalovirus Primary Infection in an Immunocompetent Female with Mononucleosis Features: A Review of Mononucleosis-Like Syndromes. *Can J Gen Intern Med.* 2018;13(3):39–43.
 45. Lampejo T, Lambourne J, Armstrong M, Checkley AM, Nastouli E. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus mononucleosis: Important causes of febrile illness in returned travellers. *Travel Med Infect Dis.* 2017;19:28–32.
 46. Sridhar S, Chung TWH, Chan JFW, Cheng VCC, Lau SKP, Yuen K-Y, et al. Emergence of Cytomegalovirus Mononucleosis Syndrome Among Young Adults in Hong Kong Linked to Falling Seroprevalence: Results of a 14-Year Seroepidemiological Study. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10):1–8.
 47. CMV | Overview | Cytomegalovirus and Congenital CMV Infection | CDC [Internet]. [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/cmV/overview.html>
 48. Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, Komatsu F, Suzuki T, Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother.* 2019;25(6):431–6.
 49. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med.* 2014;7(4):140–6.
 50. Campadelli-Fiume G, Mirandola P, Menotti L. Human herpesvirus 6: An emerging pathogen. *Emerg Infect Dis.* 1999 Jun;5(3):353–66.
 51. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6 [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Jun 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31082042>
 52. Russell SJ, Duran J, Fuchs D, Yeager AM. Atypical CD4+/CD8+ Lymphocytosis and Prolonged Pancytopenia Associated with Human Herpesvirus-6 Reactivation after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):1–5.

53. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):313–35.
54. Saleh D, Sharma S. Herpes Simplex Type 1 [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489260>
55. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: Overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(2):107–21.
56. Whitley RJ. Herpesviruses [Internet]. Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413307>
57. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’ GACB (Arbeitskreis, Blood’ S ‘Assessment of PT by. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy.* 2016 May;43(3):203–22.
58. Vaillant AAJ, Gulick PG. HIV Disease. 2019 Feb 22 [cited 2019 Jun 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/>
59. HIV Transmission | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2019 Jun 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
60. Corti M, Gilardi L. An Unusual Case of Primary Human Immunodeficiency Virus Infection Presenting as Mononucleosis-like Syndrome and Acute Aseptic Meningoencephalitis. Report of a Case and Review of the Literature. *J Fam Med Prim care.* 2014 Jul;3(3):279–80.
61. Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(10):1–10.
62. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol.* 2014;4(1):26–33.
63. Khanal S, Ghimire P, Dhamoon A. The Repertoire of Adenovirus in Human Disease: The Innocuous to the Deadly. *Biomedicines.* 2018;6(1):30.
64. Adenovirus | Clinical Overview | CDC [Internet]. [cited 2019 Jun 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/clinical-overview.html>
65. Direção-Geral da Saúde [Internet]. [cited 2019 Jun 14]. Available from:

<https://www.dgs.pt/adenovirus.aspx>

66. Group A Strep | Strep Throat | For Clinicians | GAS | CDC [Internet]. [cited 2019 Jun 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/strep-throat.html>
67. Patterson MJ. Streptococcus [Internet]. Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2019 Jun 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413248>
68. Kalra MG, Family M, Residency M, Land S, Higgins TKIME, Hospice E, et al. Strep Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2016;94(1):24–31.
69. Wessels MR. Pharyngitis and Scarlet Fever [Internet]. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations. University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [cited 2019 Jun 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866221>
70. Muthanna A, Salim HS, Hamat RA, Shamsuddin NH, Zakariah SZ. Clinical screening tools to diagnose group a streptococcal pharyngotonsillitis in primary care clinics to improve prescribing habits. *Malaysian J Med Sci*. 2018;25(6):6–21.
71. CDC - Toxoplasmosis - Biology. 2019 [cited 2019 Jun 19]; Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>
72. Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasites and Vectors*. 2015;8(1):1–14.
73. Furtado JM, Smith JR, Belfort R, Gattey D, Winthrop KL, Winthrop KL. Toxoplasmosis: a global threat. *J Glob Infect Dis*. 2011 Jul;3(3):281–4.
74. CDC - Toxoplasmosis - Epidemiology & Risk Factors [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html>
75. CDC - Toxoplasmosis - Disease [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/disease.html>
76. Dubey JP. *Toxoplasma Gondii* [Internet]. Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413265>
77. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol* [Internet]. 2010;26(4):190–6. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2010.01.009>

78. Weiss MW, Dubey J. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. 2009;39(8):895–901.
79. Berthélémy S. Toxoplasmosis and pregnancy. *Actual Pharm.* 2014;53(541):43–5.
80. Liang J, Qu H, Wang X, Wang A, Liu L, Tu P, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with reactivation of Epstein-Barr virus and/or cytomegalovirus leading to hemophagocytic syndrome in one of two patients. *Ann Dermatol.* 2018;30(1):71–4.
81. Howard M, Corneli M. DRESS Syndrome: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(7):499–502.
82. Paulo Ricardo C, Roberta Fachini Jardim C, Cidia V, Rodrigo de Oliveira R, Andréia Christina G. Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II / Severe cutaneous adverse drug reactions: relevant aspects to diagnosis and treatment - Part II. *An bras Dermatol.* 2004;79(5):587–601.
83. Severiano A, Martins AS, Mousinho C, De Fátima Costa E, Bragança F, Hergy F, et al. Boletim de Farmacovigilância - Reações Adversas Cutâneas Graves (SCAR) relacionadas com medicamentos. Vol. 22. 2018.
84. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588–97.
85. Jimenez M, Womack J. Common Questions About Infectious Mononucleosis. 2015;91(6):372–6.
86. Epstein-barr | Mononucleosis | About Mono | CDC [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/about-mono.html>
87. Pagano JS. Is Epstein-Barr Virus Transmitted Sexually? *J Infect Dis.* 2007;195(4):469–70.
88. V.D. L, Mansouri Y. Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood. *Int J Dermatol.* 2013;52(10):1177–84.
89. Chijioke O, Landtwing V, Münz C. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol.* 2016;7(August):1–7.
90. Azzi T, Lunemann A, Murer A, Ueda S. Role for early-differentiated natural killer

- cells in infectious mononucleosis. *Am Soc Hematol*. 2014;124(16):2533–44.
91. Aronson MD, Auwaerter PG. Infectious mononucleosis. In: Post T, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2019 [cited 2019 Jul 27]. Available from: <https://www.uptodate.com>
 92. Kimura H, Cohen JL. Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front Immunol*. 2017;8(December):1–6.
 93. Tselis A, Jenson HB. Primary Epstein–Barr Virus Infection. 1 st. Tselis A, Jenson HB, editors. Taylor & Francis Group; 2006. 99-119 p.
 94. Usatine RP, Sabella C. The Color Atlas of Pediatrics. first. McGraw-Hill Education / Medical; 2014.
 95. Kane KS-M, Nambudiri VE, Stratigos AJ, Johnson RA. Color Atlas & Synopsis of Pediatric Dermatology. Second. McGraw-Hill Education / Medical; 2001. 443 p.
 96. Sawant SP. Hoagland sign: An early manifestation of acute infectious mononucleosis - A case report. *Curr Pediatr Res*. 2017;21(3):400–2.
 97. Forgie SED, Marrie TJ. Cutaneous eruptions associated with antimicrobials in patients with infectious mononucleosis. *Am J Med*. 2015;128(1):e1–2.
 98. Bartlett A, Williams R, Hilton M. Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports. *Injury*. 2016;47(3):531–8.
 99. Silva LS. Mononucleose em atletas. *Rev Med Desp*. 2010;1(5):15–7.
 100. Sullivan LJ, Luzuriaga K. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;326(21):1993–2000.
 101. Epstein-barr | Mononucleosis | For Healthcare Providers | Mono | CDC [Internet]. [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/hcp.html>
 102. Conditions G. Genetics Home Reference X-linked lymphoproliferative disease. 2019;1:1–7.
 103. Reis CP, Almeida S, Behrens E. Uma Nova Era no Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Hemofagocítica. *Acta Pediátrica Port*. 2016;47(4):333–44.
 104. Oliveira JL De, Freitas RT, Arcuri LJ, Gomes AP, Vitorino RR, Rodrigues DC, et al. O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. *Rev da Soc Bras Clínica Médica*. 2012;10(6):535–43.

105. Grotto I, Mimouni D, Huerta M, Mimouni M, Cohen D, Robin G, et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect.* 2003;131(1):683–9.
106. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis: Return to play. *Clin Sports Med.* 2004;23(3):485–97.
107. Pinninti S, Hough-Telford C, Pati S, Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Pediatr Rev.* 2016;37(6):223–34.
108. Zhang L, Zhou P, Meng Z, Pang C, Gong L, Zhang Q, et al. Infectious mononucleosis and hepatic function. *Exp Ther Med.* 2018;15(3):2901–9.
109. Marshall-Andon T, Heinz P. How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102(4):188–93.
110. Stuenkel ND, Seroy J. Monospot Test [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Aug 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969561>
111. Ebell, H. M. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70(7):1279–87.
112. Epstein-barr | Mononucleosis | Laboratory Testing | Mono | CDC [Internet]. [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
113. Guerrero-Ramos A, Patel M, Kadakia K, Haque T. Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(6):817–23.
114. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(12):1–44.
115. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for Epstein–Barr virus. *Molecules.* 2019;24(997):1–20.
116. Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: Prospects for treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(2):277–81.
117. Cohen JL. Epstein–Barr Virus Vaccines. *New Gener Vaccines*, Fourth Ed. 2015;4(October):646–52.
118. Balfour HH. Progress, prospects, and problems in Epstein-Barr virus vaccine

- development. *Curr Opin Virol*. 2014;6(1):1–5.
119. Van Zyl DG, Mautner J, Delecluse HJ. Progress in EBV vaccines. *Front Oncol*. 2019;9(February):1–11.
120. Bu W, Joyce MG, Nguyen H, Banh D V., Aguilar F, Tariq Z, et al. Immunization with Components of the Viral Fusion Apparatus Elicits Antibodies That Neutralize Epstein-Barr Virus in B Cells and Epithelial Cells. *Immunity*. 2019;50(5):1305–16.